PARTIELLE TRISOMIE 5p

Versuch der Definition eines neuen autosomalen Trisomie-Syndroms anhand von 3 Falluntersuchungen

Ulrich Blum

1981

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 26 81 77

Aus der Kinderpoliklinik,
Abteilung für pädiatrische Genetik,
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Professor Dr. H.Spieß

Abteilungsleiter: Professor Dr. J.-D.Murken

P A R T I E L L E T R I S O M I E 5p

Versuch der Definition eines neuen autosomalen Trisomie-Syndroms anhand von 3 Falluntersuchungen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ulrich Blum
aus Spaichingen

München 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Berichterstatter: Professor Dr. J.-D. Murken

Mitberichterstatter: Professor Dr. H. Spieß

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der
mündlichen Prüfung: 14.5.1981

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Verzeichnis der Abbildungen

Verzeichnis der Tabellen

1. EINLEITUNG 1

2. ZUR KLINISCH-CYTOGENETISCHEN DIAGNOSTIK DER TRISOMIE 5p 2

2.1. Allgemeine Grundlagen 2

2.1.1. Chromosomen und ihre Darstellung 2
2.1.1.1. Standardmethode 2
2.1.1.2. Bandentechniken 3

2.1.2. Chromosomenaberrationen 4
2.1.2.1. Strukturelle Aberrationen 5
2.1.2.2. Reziproke Translokationen und Inversionen 5
2.1.2.3. Nomenklatur 6

2.1.3. Verhalten von Translokations- und Inversionschromosomen in der Meiose 9

2.1.4. Klinisches Bild bei autosomalen Chromosomenaberrationen 11

2.1.5. Dermatoglyphen 13

2.2. Spezielle Literatur über Aberrationen der Kurzarmregion von Chromosom 5 17

2.2.1. Partielle Monosomie und Trisomie 5p 17

2.2.2. Monosomie 5p (Cri-du-chat-Syndrom) 17
2.2.2.1. Cytogenetik 17
2.2.2.2. Klinisches Bild 18

Seite

2.2.2.3. Dermatoglyphen 21
2.2.2.4. Epidemiologie 21

2.2.3. Trisomie 5p 21
2.2.3.1. Bisherige Versuche zur Syndromcharakterisierung 22
2.2.3.2. Cytogenetik 22
2.2.3.3. Daten zu Stammbaum und Familie 24
2.2.3.4. Daten zum klinischen Bild 24
2.2.3.5. Dermatoglyphen 29

3. PROBLEMSTELLUNG 32

4. EIGENE FALLBESCHREIBUNGEN 33

4.1. Familiengeschichte 33

4.2. Klinische Kasuistik 38
4.2.1. Fall 1 38
4.2.2. Fall 2 43
4.2.3. Fall 3 47
4.2.4. Fall 4 52

4.3. Cytogenetik 55

4.4. Dermatoglyphen 62

5. DISKUSSION 73

5.1. Cytogenetische Klassifizierung der Trisomie 5p-Fälle 73

		Seite
5.2.	Klinisches Bild	75
5.2.1.	Schwangerschaft, Entbindung und Daten zur Neonatalperiode	76
5.2.2.	Entwicklung und klinischer Verlauf	76
5.2.3.	Dysmorphiezeichen und Skelettanomalien	77
5.2.4.	Organmalformationen	79
5.2.5.	Dermatoglyphen	79
5.3.	Karyotyp/Phänotyp-Korrelation	84
5.4.	Partielle Trisomie 5p und Cri-du-chat-Syndrom	89
5.4.1.	Typ und Contretyp	89
5.4.2.	Entstehungsmechanismen der Segmentaberrationen auf dem kurzen Arm von Chromosom 5	91
5.4.3.	Syndromspezifische Segmente innerhalb der Kurzarmregion von Chromosom 5	94
6.	ZUSAMMENFASSUNG	96
7.	LITERATURVERZEICHNIS	98

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

		Seite
Abb.1	Schematische Darstellung der Chromosomenbanden nach der Paris Nomenklatur (1971)	7
Abb.2	Möglichkeiten der Segregation bei reziproker Translokation	10
Abb.3	Aberrationstyp bei perizentrischer Inversion	11
Abb.4.1	Dermatoglyphen der Hand	14
Abb.4.2	Hauptsächliche Muster auf den Fingerbeeren	15
Abb.4.3	Die Areale der Handfläche	15
Abb.4.4	Schematische Darstellung der Vierfingerfurche und der Sydney-Linie	16
Abb.5	Diagramm des Chromosoms No.5 und das wahrscheinlich pathogenetische Segment (a) für das Cri-du-chat-Syndrom	18
Abb.6	2 Probanden mit Cri-du-chat-Syndrom	19
Abb.7	Chromosom No.5 und die gefundenen trisomen Segmente	23
Abb.8.1 bis 8.7	Stammbäume der Familien	25-28
Abb.9	Stammbaum der Familie L./A./H.	34
Abb.10	Photographie von Si.L. (II,4)	35
Abb.11	Somatogramm des Probanden S.A. (IV,3)	40
Abb.12.1 bis 12.8	Photographien des Probanden S.A.	41/42
Abb.13	Somatogramm des Probanden St.A. (IV,4)	44
Abb.14.1 bis 14.6	Photographien des Probanden St.A.	45/46
Abb.15	Somatogramm des Probanden B.H. (IV,10)	49
Abb.16.1 bis 16.6	Photographien des Probanden B.H.	50/51
Abb.17	Somatogramm des Probanden S.L. (III,9)	53
Abb.18.1 bis 18.3	Photographien des Probanden S.L.	54

		Seite
Abb.19	Bruchpunktanalyse am Beispiel des Carriers S.L. (II,2) mit Hilfe der G- und R-Bandentechnik	56
Abb.20.1	Karyogramm der balancierten Trägerin F.A. (III,2)	58
Abb.20.2 bis 20.4	Karyogramme der drei Probanden	59/60
Abb.21.1 bis 21.3	Dermatoglyphen der drei Probanden (Handflächen)	70-72
Abb.22.1 bis 22.16	Zusammenstellung der Photographien von Probanden mit partieller Trisomie 5p	86-88
Abb.23	Schema der balancierten Translokation 5/15 (Beispiel eigener Fallbericht) und die erwarteten Gameten	93
Abb.24	Die gefundenen Chromosomensegmente bei partieller Trisomie und Monosomie 5p	95

VERZEICHNIS DER TABELLEN

		Seite
Tab. 1	Dermatoglyphen in der Literatur (Fingerbeerenmuster)	30
Tab. 2	Dermatoglyphen in der Literatur (Palmarleisten)	31
Tab. 3	Ergebnisse der Chromosomenanalysen	61
Tab. 4	Dermatoglyphen der Probanden (Fingerbeerenmuster)	66
Tab. 5	Dermatoglyphen der Probanden (Palmarmuster)	67
Tab. 6	Dermatoglyphen der Probanden (Plantarmuster)	68
Tab. 7	Dermatoglyphen der Probanden (Zehenmuster)	69
Tab. 8	Zusammenfassung der cytogenetischen Befunde bei den Probanden mit partieller Trisomie 5p	74
Tab. 9	Zusammenfassung der wichtigsten klinischen Befunde	79
Tab.10.1 bis 10.4	Zusammenstellung aller klinischen Befunde	80-83
Tab.11	Symptome bei Probanden mit Cri-du-chat-Syndrom und mit partieller Trisomie 5p	90

1. EINLEITUNG

Im Jahre 1964 berichteten LEJEUNE und Mitarb. erstmalig von einer partiellen Trisomie 5 p bei zwei Patienten und beschrieben diese zu jener Zeit als "Contre-Typ" zum Katzenschrei-Syndrom (Monosomie 5p), das ein Jahr zuvor von denselben Autoren beschrieben worden war. Es handelte sich um eine Familie, in der, neben den zwei Probanden mit partieller Trisomie 5p, zwei weitere mit Cri-du-chat-Syndrom identifiziert wurden.

Während über das Cri-du-chat-Syndrom nun schon weit über 300 Fallberichte vorliegen, und es gelang, dieses Syndrom cytogenetisch wie klinisch wohl zu definieren (34), sind bisher lediglich 14 Patienten mit partieller Trisomie 5p bekannt geworden. Von den meisten der Autoren ist dabei die Meinung vertreten worden, daß das klinische Bild dieser Probanden unspezifisch sei und man weitere Veröffentlichungen abzuwarten habe, um im Falle der partiellen Trisomie 5p ein charakteristisches Dysmorphiesyndrom diskutieren zu können.

Aufgabe dieser Arbeit war es, anhand der Fallberichte in der Literatur und anhand der 3 eigenen Fallbeobachtungen zu versuchen, die partielle Trisomie 5p als Syndrom zu charakterisieren.

2. ZUR KLINISCH-CYTOGENETISCHEN DIAGNOSTIK DER TRISOMIE 5p

2.1. Allgemeine Grundlagen

2.1.1. Chromosomen und ihre Darstellung

2.1.1.1. Standardmethode (2)

Um eine Chromosomenanalyse durchführen zu können, müssen teilungsfähige Zellen kultiviert werden. Zum Anlegen von Zellkulturen dienen Lymphozyten aus dem peripheren Blut, Haut oder Knochenmark sowie Amnionzellen aus dem Fruchtwasser.

Zur Chromosomendarstellung für Routineuntersuchungen verwendet man Lymphozyten aus peripherem Blut. Es genügt dafür nur wenig steriles Kapillarblut (0,2 ml), welches in ein Nährmedium gegeben wird, das u.a. Phytohämaglutinin enthält. Dieses aus Pflanzen gewonnene Glycoprotein stimuliert als Antigen die im peripheren Blut gewöhnlich nicht proliferierenden Lymphozyten zur Teilung in vitro. Man läßt die Lymphozyten mehrere solche Teilungszyklen durchlaufen und stoppt diese dann durch ein Spindelgift (z.B. Colchizin) im Stadium der Mitose.

Nach Abbruch der Kulturen behandelt man die Lymphozytenkerne mit einer hypotonen Salzlösung (z.B. 0.075 M KCl), die das gesamte Kernkomplement in einen Quellungszustand bringt. Anschließend fixiert man sie in einem Eisessig/Methanol-Gemisch (1:3).

Die Zellsuspension wird nun auf einen Objektträger aufgetropft: die Lymphozytenkerne platzen und die Metaphasenchromosomen liegen in dem Präparat flach ausgebreitet. Bei etwa 100-facher Vergrößerung kann man unter dem Mikroskop die Metaphasenplatten erkennen.

Diese Metaphasenchromosomen wurde früher mit konventionellen Farbstoffen wie Orcein oder Giemsa angefärbt und durch Zählung und Karyotypierung auf numerische und grobe strukturelle Aberrationen hin untersucht. Es wurde dabei eine Zuordnung der Chromosomen in 7 Gruppen (A-G) nach Länge und Centromerposition durchgeführt (Chicago Conferenz 1966).

2.1.1.2. Bandentechniken

Seit etwa 1970 stehen mehrere differentielle Färbeverfahren zur Verfügung, mit Hilfe derer gezeigt werden konnte, daß die einzelnen Chromosomen ein typisches Bandenmuster aufweisen, das eine zweifelsfreie Identifizierung der 23 Chromosomenpaare des menschlichen Genoms ermöglicht.

Die gebräuchlichsten differentiellen Färbeverfahren sind:

a) Quinacrinfluoreszenzbanden (Q-Banden) nach CASPERSSON et al. (1970) : sie entstehen durch differentielle Anfärbung der Chromosomen mit Quinacrin-Mustard oder Quinacrin-Dihydrochlorid. Die deutlich unterscheidbaren hell, mittel und schwach fluoreszierenden Banden ergeben charakte-

ristische Muster, die auch photometrisch ausgewertet werden können (Computeranalyse des menschlichen Karyotyps) (Caspersson, 1973).

b) Giemsa-Banden (G-Banden) nach SUMNER et al. (1970), SEABRIGHT et al. (1971) oder WALTHER et al. (1974): Sie entstehen nach spezieller Vorbehandlung durch differentielle Anfärbung der Chromosomen mit Thiazin-Farbstoffen, z.B. Giemsa oder Leishmann (SUMNER, SEABRIGHT). Die G-Banden sind mit den Q-Banden bis auf wenige definierte Abschnitte identisch. Die bei der Fluoreszenz hell leuchtenden Banden erscheinen bei der G-Bandenfärbung dunkel (heterochromatisch), die schwach leuchtenden Abschnitte hell (euchromatisch).

c) Reserve-Banden (R-Banden) nach DUTRILLAUX und LEJEUNE (1971):
Nach Denaturierung der Chromosomen in heißem Puffer und anschließender Giemsa-Färbung entsteht ein Bandenmuster, welches das Spiegelbild der G- bzw. Q-Banden darstellt, d.h. die hellen Areale sind dunkel, die dunklen hell angefärbt.

Diese Methode kann als "Kontrastfärbung" zur besseren Abgrenzung der hellen G-Banden benutzt werden (vgl. Abschnitt 4.3), wodurch eine genaue Identifizierung von Bruchpunkten auf Translokationschromosomen ermöglicht wird.

2.1.2. Chromosomenaberrationen

Man unterscheidet prinzipiell zwischen numerischen und strukturellen Chromosomenaberrationen. Sie kön-

nen zu Abweichungen der Chromosomenzahl bzw. der Chromosomenstruktur führen.

2.1.2.1. Strukturelle Aberrationen

Strukturelle Chromosomenaberrationen entstehen als Folge von Brüchen. Dabei unterscheidet man balancierte von unbalancierten Strukturaberrationen. Bei balancierten Strukturveränderungen geht weder Chromosomenmaterial verloren noch kommt welches dazu, sondern es verändert sich lediglich die Chromosomenstruktur durch falsche Vereinigung der Bruchstücke. Bei unbalancierten Strukturaberrationen dagegen kommt es zu Verlust oder Zugewinn von Chromosomenarmen bzw. -segmenten.

Strukturaberrationen können ererbt (hereditär) sein und so über mehrere Generationen weitergegeben werden (der Strukturumbau erfolgte bei einem Familienmitglied früherer Generationen) oder sie können neuentstanden (de novo) sein. Im Falle eines de novo-Ereignisses sind die Brüche, Verluste und falsche Wiedervereinigungen bei einem der Eltern vor der Befruchtung eingetreten.

2.1.2.2. Reziproke Translokationen und Inversionen

Eine reziproke Translokation bezeichnet einen gegenseitigen Austausch von Segmenten zwischen 2 oder mehreren nicht-homologen Chromosomen. Stabile reziproke Translokationen haben im allgemeinen keine erkennbaren Konsequenzen für den Phänotyp: die Anordnung des genetischen Materials ist zwar verändert,

aber die Translokation ist balanciert bei normaler Chromosomenzahl.

Unter Inversion versteht man eine Chromosomenstrukturänderung, bei der ein Chromosomensegment ungedreht vorliegt, so daß sich die Banden auf diesem Abschnitt in einer umgekehrten Reihenfolge befinden. Der Umbau erfolgt nach 2 Brüchen und der Rotation des Segments um 180°.

Man unterscheidet 2 Typen von Inversionen:
bei der pericentrischen Inversion ist das Centromer in das invertierte Segment miteingeschlossen, so daß die Centromerposition verändert sein kann.
Bei der paracentrischen Inversion ist das Centromer nicht in das ungedrehte Segment miteingeschlossen und sie ist so nur an einem veränderten Bandenmuster zu identifizieren.

2.1.2.3. Nomenklatur

Auf dem internationalen Kongreß für Humangenetik in Paris im Jahre 1971 (37) wurde ein Nomenklatursystem festgelegt, um die Karyotypen möglichst kurz und eindeutig zu bezeichnen. Dabei wird die Chromosomenzahl vorangestellt; die Geschlechtschromosomen werden eigens angegeben: 46,XX normale Frau
46,XY normaler Mann

Der kurze Arm eines Chromosoms wird mit p, der lange mit q bezeichnet. Um die einzelnen Chromosomensegmente durch ihre Bandenmuster zu charakterisieren, werden die Chromosomenarme in Regionen einge-

teilt und vom Centromer (cen) zu den Chromosomenenden (ter) hin fortlaufend numeriert. Die Regionen sind durch charakteristische Banden begrenzt. Die Banden sind als Chromosomenabschnitte definiert, die deutlich durch dunklere oder hellere Anfärbung von den angrenzenden Abschnitten unterscheidbar sind. Diese werden innerhalb der einzelnen Regionen ebenfalls von der Mitte zu den Enden hin fortlaufend numeriert (Abb. 1).

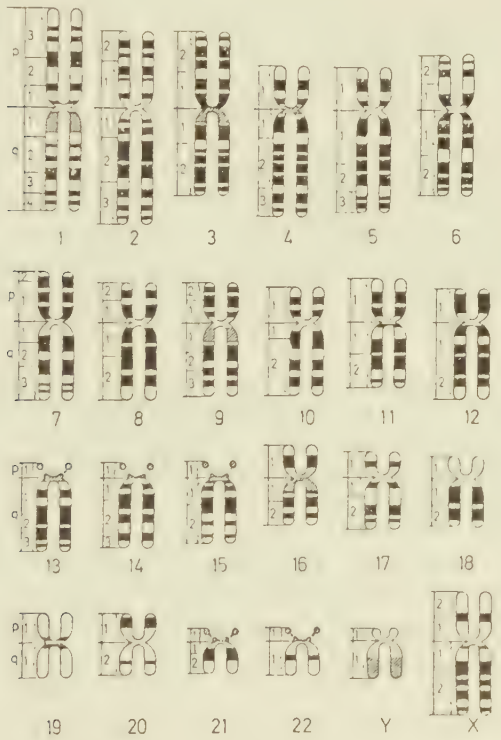


Abb. 1 - Schematische Darstellung der Chromosomenbanden nach der Paris Nomenklatur (1971)

Wenn ein ganzes Autosom überzählig ist, wird dieses durch seine Nummer und ein Pluszeichen angegeben. Ein Minuszeichen zeigt das Fehlen des betreffenden Chromosoms an: z.B. 47,XY,+21 männlich, Trisomie 21 (Down-Syndrom).

Eine sicher nachgewiesene reziproke Translokation wird mit dem Symbol "rec", eine vermutlich reziproke Translokation mit "t" angegeben. Identifizierte Bruchpunkte werden in einer weiteren Klammer angeführt. z.B. 46,XY,rec (5;15)(p14;p11). Die nach p zuerst genannte Ziffer bezeichnet dabei die Region auf dem entsprechenden Chromosomenarm, die zweite die Bande innerhalb dieser Region.

Bei einem unbalancierten Karyotyp, der sich von einer elterlichen balancierten Translokation ableitet, gibt man das umgebaute elterliche Chromosom (Derivat) mit "der" an. Es trägt die Identifikationszahl des Chromosoms, dessen Centromer im Derivat enthalten ist: z.B. 46,XX,der (15),rec (5;15)(p11;p;;).

Eine pericentrische Inversion wird mit dem Symbol "inv" angegeben. Die nachgestellte Klammer bezeichnet das betroffene Chromosom. Die Bruchpunkte werden in einer weiteren Klammer angegeben: z.B. 46,XX, inv (5) (p13;q35).

2.1.3. Verhalten von Translokations- und Inversionschromosomen in der Meiose

Im Stadium der 1. meiotischen Prophase paaren sich die homologen Chromosomenabschnitte. In der Regel führt dies zur Bildung von Bivalenten (gepaarten homologen Chromosomen). Auch die Translokationsprodukte legen sich in der Meiose mit ihren homologen Abschnitten aneinander. Dies ist bei reziproken Translokationen aber nur unter Bildung von Tetravalenten (Abb. 2) bzw. bei Inversionen nur unter Bildung von Inversionsschleifen (Abb. 3) möglich.
Tetravalente können, im Gegensatz zu Bivalenten nicht mehr die exakte polare Verteilung homologer Chromosomenabschnitte auf die Tochterzelle garantieren, d.h. es kann beim Auseinanderweichen (Disjunktion) zur Bildung von Gameten mit nichtbalanciertem Chromosomensatz kommen. Wenn eine nichtbalancierte Gamete befruchtet wird, haben die Zygote und alle aus ihr hervorgehenden Zellen diesen nichtbalancierten Chromosomensatz.

Folgende Segregationsweisen können prinzipiell voneinander unterschieden werden (Abb.2) :

1. Alternierende Segregation:
   Die beiden nicht veränderten Homologen wandern in die eine Keimzelle, das Translokationsprodukt in die andere. Nach Befruchtung mit einer normalen Keimzelle,können chromosomal normale (50%) und chromosomal balancierte Nachkommen (50%) entstehen. In beiden Fällen resultiert ein unauffälliger Phänotyp.

2. Adjacent-Segregation:
Hier wandert das Translokationschromosom mit dem einen bzw. dem anderen von der Translokation nicht betroffenen Homologen in die Keimzelle. Es entstehen partielle oder Chromosomenarm-Trisomien bzw. -Monosomien.

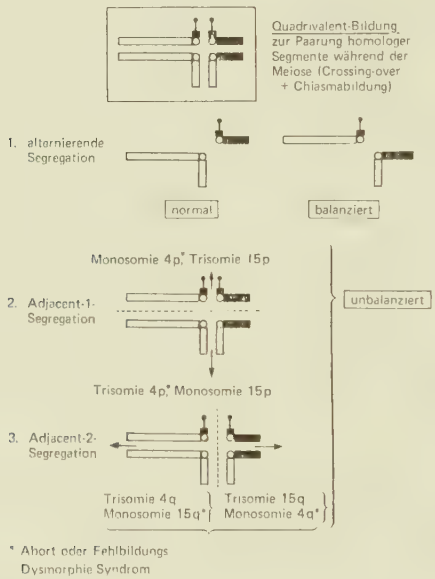


Abb. 2 - Möglichkeiten der Segregation bei reziproker Translokation nach MURKEN, 1979

Inversionschromosomen bilden, um eine Paarung der homologen Segmente während der Meiose durchführen zu können, Schleifen. Crossing-over-Vorgänge in dieser Inversionsschleife (innerhalb des Segments zwischen den Bruchpunkten) können zu strukturell veränderten Chromosomen (partielle Trisomie/Monosomie) führen.

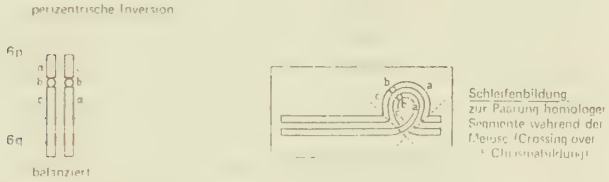


Abb. 3 - Aberrationstyp bei perizentrischer Inversion nach MURKEN, 1979

2.1.4. Klinisches Bild bei autosomalen Chromosomenaberrationen

Allgemein läßt sich sagen, daß das klinische Bild bei einer autosomalen Chromosomenaberration durch eine Entwicklungsretardierung und eine spezifische Kombination von Dysmorphiezeichen gekennzeichnet ist. Fakultativ ist das Auftreten von Fehlbildungen.

a) Entwicklungsretardierung:
Sie umfaßt die Störungen des intrauterinen und postnatalen Wachstums, die Rückstände der psycho- und statomotorischen sowie der mentalen Entwicklung. Der Grad der Entwicklungsretardierung kann

dabei innerhalb eines Schwangungsbereiches charakteristisch für ein einzelnes Syndrom sein.

b) Dysmorphiezeichen

Dysmorphiezeichen sind kleine Anomalien der äusseren Körperform, des Skelettsystems und der Dermatoglyphen, denen an sich keine pathologische Bedeutung (keine Funktionseinschränkung) zukommt und die einzeln im Rahmen der normalen Variabilität auftreten können.

Autosomale Chromosomenanomalien werden meistens gefunden aufgrund einer Häufung von Dysmorphiezeichen. Selten ist es ein Zeichen allein, das zur Diagnose eines solchen Syndroms führt. Jedes einzelne Zeichen kann fehlen, aber die Kombination der anderen ist dann immer noch typisch für ein bestimmtes autosomales Chromosomenaberrationssyndrom.

Dysmorphiezeichen finden sich gehäuft im Gesicht und am Schädel, am Rumpf und im Skelettsystem. Veränderungen der Dermatoglyphen werden ebenfalls zu den Dysmorphiezeichen gerechnet.

Die cranio-facialen Dysmorphiezeichen werden am knöchernen Schädel, in der Augen-, Nasen-, Mund- und der Ohrregion gefunden.

Am Rumpf untersucht man den Hals, den Thorax, die Wirbelsäule, das Abdomen und das Genitale.

Die Extremitäten werden untersucht auf Länge (Proportionierung), Form, Struktur und Gelenkstellung. Die Dysmorphiezeichen der Extremitäten betreffen Form und Größe der Hände, Finger, Füße, Zehen und ungewöhnliche Hautleistenmuster und -verläufe.

c) Fehlbildungen:
Fehlbildungen sind zwar häufig bei autosomalen Chromosomenaberrationen, aber weniger konstant als die Dysmorphiezeichen. Sie können das Gehirn (partielle Agenesien, Cysten), die Lungen (abnorme Lappung), das Herz- und Gefäßsystem (congenitale Vitien, Aneurysmen), die Nieren (Hufeisennieren) und den Genitaltrakt (intersexuelles Genitale) betreffen. Oft stehen schwere Spaltbildungen (Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Meningomyelocele etc.) im Vordergrund der klinischen Symptomatik.

2.1.5. Dermatoglyphen

Die Dermatoglyphen stellen ein spezielles, gut quantifizierbares System zur Erfassung von kleinen Anomalien (Dysmorphiezeichen) dar. Der Begriff Dermatoglyphen (derma = Haut, glyphe = Gravierung) bezeichnet Konfigurationen der Hautleisten auf den Fingern, Handflächen und Fußsohlen. In der Regel werden dazu auch die Handfurchen gerechnet.

In den letzten Jahren wurden die Dermatoglyphen Gegenstand praktisch medizinischen Interesses, als spezifische Kombinationen ungewöhnlicher Muster bei chromosomalen Aberrationen bekannt wurden. So kann z.B. das Down-Syndrom nicht nur durch die Vierfingerfurche, sondern auch durch eine Häufung von Ulnarschleifen, sehr seltenen Radialschleifen auf dem 4. Finger, eine Hypothenarbemusterung und das Fehlen einer Beugefurche auf dem fünften Finger diagnostiziert werden.

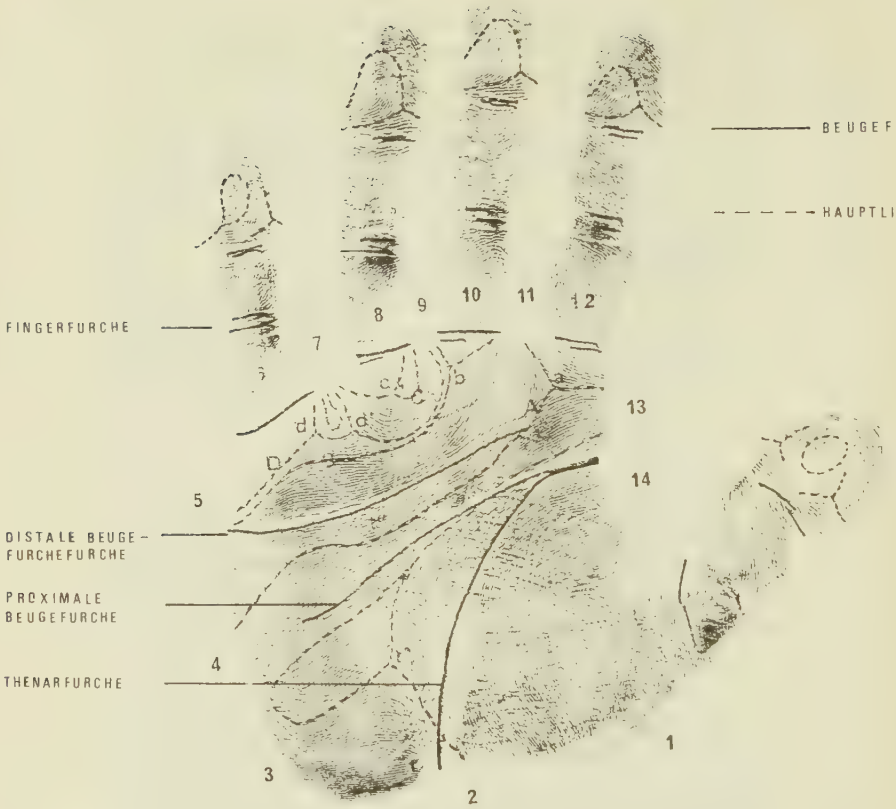


Abb. 4.1 - Dermatoglyphen der Hand aus GROUCHY, 1977

Man unterscheidet topographisch die Dermatoglyphen auf den Finger- und Zehenbeeren, den Handflächen und den Fußsohlen. Die drei hauptsächlichen Muster auf den Fingerbeeren (Abb.4.2.) und Zehen sind Bögen (arches,A), Schleifen (loops,L) und Wirbel (whorls, W) die sich durch die Anzahl der Triradien unterscheiden. Ein Triradius bezeichnet den Punkt, der von 3 Hautleistenfeldern gebildet wird.

Bogen Schleife Wirbel

Abb. 4.2 - Hauptsächliche Muster auf den Fingerbeeren
aus SCHAUMANN 1976

Die Handflächen teilt man in 3 Areale ein (Abb. 4.3): die Hypothenarfläche auf der Ulnarseite, die Thenarfläche an der Basis des Daumens und die 4 Interdigitalflächen an der Basis der Finger.

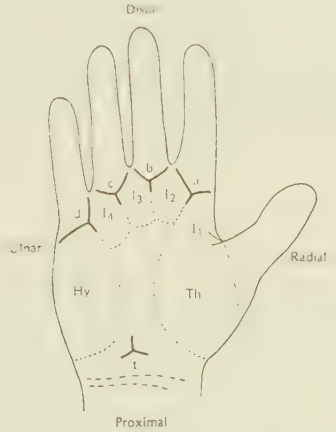


Abb.4.3 - Die Areale der Handfläche
aus SCHAUMANN 1976

Die Hautleisten auf der Fußsohle sind vergleichbar mit denen auf der Hand.

An der Hand unterscheidet man normalerweise drei Beugefurchen: eine distale und eine proximale Beugefurche und eine Thenarfurche (vgl. Abb. 4.1).

Wenn die distale und die proximale Beugefurche fusioniert sind, spricht man von einer Vierfingerfurche. Sind diese beiden Linien nicht fusioniert, aber miteinander verbunden nennt man dies eine Übergangsform der Vierfingerfurche. Läuft die proximale Furche bis zum Ulnarrand der Hand (normalerweise endet sie vor der Hypothenarerhebung), bezeichnet man sie als Sydney-Linie (Abb.4.4).

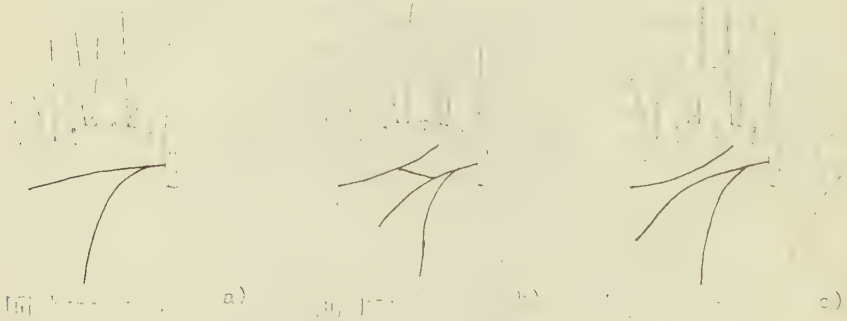


Abb. 4.4 - a) Vierfingerfurche
b) Übergangsform der Vierfingerfurche
c) Sydney-Linie

Während fast alle Träger einer Chromosomenaberration auffällige Dermatoglyphen zeigen, ist ein einzelnes ungewöhnliches Merkmal nicht ausreichend zur Identifizierung eines Syndroms. Jedoch kann eine ungewöhnliche Musterkombination oft hilfreich sein, um ein Kind mit einer chromosomalen Veränderung zu erkennen.

2.2. Spezielle Literatur über Aberrationen der Kurzarmregion von Chromosom 5

2.2.1. Partielle Monosomie und Trisomie 5p

Im folgenden Abschnitt sollen die partielle Monosomie 5p, die bisher veröffentlichten Literaturberichte über die partielle Trisomie 5p und die Versuche zu deren Syndromcharakterisierung vorgestellt werden.

Bei beiden Chromosomenaberrationen sind dieselben Segmente auf dem kurzen Arm von Chromosom 5 betroffen. Auf der anderen Seite wurde bisher das klinische Bild der Trisomie 5p immer als "Contretyp" zum Cri-du-chat-Syndrom diskutiert.

2.2.2. Monosomie 5p (Cri-du-chat-Syndrom)

Das Cri-du-chat-Syndrom ist das erste sowohl klinisch als auch cytogenetisch definierte und darüber hinaus das häufigste autosomale Strukturaberrationssyndrom.

2.2.2.1. Cytogenetik

Die Chromosomenaberration, die allen bisher beschriebenen Fällen mit Cri-du-chat-Syndrom zugrunde liegt, ist ein Teilverlust des kurzen Armes eines Chromosoms No. 5.

Über 70% der Fälle sind de novo Deletionen (34). Familiäre Translokationen wurden von mehreren Autoren beschrieben.

Die Länge des defizienten Segments des kurzen Armes

von Chromosom 5 bewegt sich zwischen 32% und 62% in Fällen mit ähnlichem Phänotyp. Es läßt sich keine Korrelation zwischen der Länge des defizienten Segments und dem klinischen Bild feststelen. NIEBUHR (34) machte deshalb den Versuch, das pathogenetische Segment zu lokalisieren: er fand, daß der Verlust des mittleren Abschnitts der Bande 5p15 das klinische Bild des Cri-du-chat-Syndroms verursachte (Abb. 5).

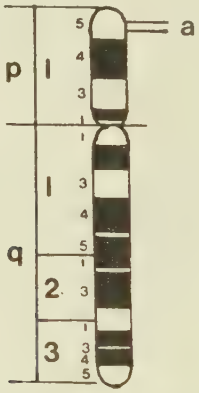


Abb. 5 - Diagramm des Chromosoms No.5 und das wahrscheinlich pathogenetische Segment (a) für das Cri-du-chat-Syndrom

2.2.2.2. Klinisches Bild

Erscheinungsbild:

Neben dem Kennzeichen der Krankheit, einem katzenartigen Schreien der Neugeborenen, findet man eine un-

verwechselbare cranio-faciale Dysmorphie (Abb. 6). Es besteht in der Regel eine Microcephalie, die beim Säugling mit dem runden, vollen "Mondgesicht" kontrastiert.

Abb. 6 - 2 Probanden mit Cri-du-chat-Syndrom
aus DALLAPICCOLA 1976

In der späteren Entwicklung kann man einen Wandel der Gesichtsphysiognomie feststellen: ein Gesicht mit einem mehr dreieckigen Umriß und breitem Nasenrücken. Die Lidspaltenachsenstellung ist antimongoloid. Man findet einen ausgeprägten Hypertelorismus, einen medialen Epicanthus, häufig einen Strabismus, tief angesetzte Ohren und Dysplasien der Ohrmuschel, eine mandibuläre Mikro-Retrognathie (vor allem bei Neugeborenen, bei älteren Patienten inkonstant) und Stellungsanomalien der Zähne. Die Hände und Finger

sind kurz. Oft findet man eine Klinodaktylie und eine Hypoplasie der Mittelphalangen. Männliche Probanden haben häufig ektopische Hoden.
Seltener sind Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Hernien, congenitale Herz- und Urogenitaltraktmißbildungen.

Entwicklung:
Die Mehrzahl der Kinder weist ein Geburtsgewicht unter der 50. Percentile auf. Im allgemeinen bleibt in der weiteren Entwicklung der Gewichtsrückstand bestehen oder nimmt sogar noch zu.
Hinsichtlich des Längenwachstums bietet sich ein ähnliches Bild: die Körperlänge der Mehrzahl der Probanden liegt unter der 50. Percentile.
Die sexuelle Reifung der Patienten beiderlei Geschlechts scheint normal zu sein.
Die mentale Entwicklung der Patienten ist ausnahmslos stark retardiert. Der I.Q. liegt bei älteren Patienten im allgemeinen unter 30. Imbezillität und Idiotie sind demnach die Regel. Nur eine Ausnahme hiervon ist bisher berichtet worden (34).
Die Lebenserwartung wird wesentlich von den das Syndrom begleitenden Organmißbildungen bestimmt.
In der Neugeborenenperiode bestehen oft große Schwierigkeiten bei der Fütterung. Häufig werden rezidivierende Infekte der Atemwege (Pneumonien) beobachtet. Sie sind die häufigste Todesursache (90% der Todesfälle ereignen sich vor dem Ende des ersten Lebensjahres) bei Kindern mit Cri-du-chat-Syndrom.
Oftmals beginnt bei den Probanden im Alter von 20 - 30 Jahren ein vorzeitiges Ergrauen der Haare, begleitet von Gewichtsverlust und Kachexie. Die Mortalität

scheint hoch zu sein zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, während für die Probanden in der frühen Kindheit, außer bei Vorliegen von congenitalen Herzmißbildungen, kein größeres Risiko besteht.
Der älteste beschriebene Patient war 55 Jahre alt.

2.2.2.3. Dermatoglyphen

Fast immer findet sich bei den Patienten eine Vierfingerfurche. Die Häufigkeit von Ulnarschleifen (L^u) und die der Hypothenarmuster ist herabgesetzt, dagegen ist das Auftreten von Thenarmustern und die Frequenz von Bögen (A) bzw. Wirbeln (W) auf den Fingerbeeren erhöht. Der carpale axiale Triradius t ist oft nach distal (t') verlagert.

2.2.2.4. Epidemiologie

Die Häufigkeit des Cri-du-chat-Syndroms wird mit ungefähr 1:50.000 angegeben (34), so daß dieses Syndrom das häufigste strukturelle Chromosomenaberrationssyndrom darstellt.
Ungefähr 60% der Probanden sind weiblich. Die Altersverteilung der Eltern von Kindern mit einfacher Deletion soll nicht signifikant von der der Normalbevölkerung abweichen.

2.2.3. Trisomie 5p

Bis zum Dezember 1970 waren 14 Fallberichte mit partieller Trisomie 5p (in 10 Familien) veröffentlicht worden. Von diesen Probanden liegen sowohl Photogra-

phien, sowie Angaben zu Staummbaum und Familie, zum klinischen Bild, zur Cytogenetik und (teilweise) zu den Dermatoglyphen vor.

2.2.3.1. Bisherige Versuche zur Syndromcharakterisierung

Verschiedene Autoren haben versucht, in Kenntnis von 6 (6,21,24,36) bzw. 7 Fallberichten (21,24,30,36,49) ein Trisomie 5p-Syndrom zu definieren. Die Autoren stimmten darin überein, daß für eine abschließende Beurteilung des Krankheitsbildes bei Trisomie 5p das bisher bekannte Material zu uneinheitlich sei und noch zu wenige Fallveröffentlichungen vorliegen.

Sie beschrieben die Trisomie 5p in folgender Weise: mentale Retardierung, körperliche Entwicklungsverzögerung, keine oder nur wenig spezifische Dysmorphie (Dolichocephalie, Strabismus, mongoloide Lidspaltenachsenstellung, prominente Mandibula), Krampfanfälle und eine hohe Frequenz von Ulnarschleifen auf den Fingerbeeren.

2.2.3.2. Cytogenetik

Sechs der insgesamt 10 Autoren bestimmten bei den Probanden die Bruchpunkte und lokalisierten diese in verschiedenen Banden auf dem kurzen Arm von Chromosom 5. Sie fanden so eine unterschiedliche Länge des trisomen Segments (Abb. 7).
Die meisten von ihnen lokalisierten die Bruchpunkte in der Bande 5p14 bzw. am Übergang der Bande 5p13 zu 5p14, was einer Trisomie für das Segment 5p14 → pter entspricht.

Zwei der Autoren (43,54) identifizierten die Bruchpunkte in der Bande 5p13 und kamen so auf eine grössere Segmentlänge (5p13→pter).
Bei zwei Probanden (30,36) lag eine sehr große Unbalance vor: aufgrund der veröffentlichten Karyogramme waren die Bruchpunkte etwa in der Bande 5p12 anzunehmen, was eine fast komplette Trisomie des kurzen Arms von Chromosom 5 bedeutet.

Abb. 7 - Chromosom No.5 und die gefundenen trisomen Segmente

In 8 der 10 Familien, in denen über eine partielle Trisomie 5p berichtet wurde, fand man eine elterliche balancierte Translokation (davon 5 maternelle und 3 paternelle Carrier), aus der durch Malsegregation in der nachfolgenden Generation eine unbalancierte Chromosomenkonstitution entstand. Eine de novo Translokation wurde nicht nachgewiesen.
In 2 Familien lag eine elterliche balancierte pericentrische Inversion vor (2 paternelle Carrier) (43, 52).

Die cytogenetischen Befunde sind in Tab. 7 zusammengefaßt.

2.2.3.3. Daten zu Stammbaum und Familie

In 5 der 10 Familien erfolgte das Ascertainment (Entdeckung der familiären Translokation) über Geschwister mit Cri-du-chat-Syndrom (6,10,21,24,35).

In 3 der Familien mit balancierter Translokation (10,24,36) konnte diese schon in der großelterlichen Generation nachgewiesen werden (vergl. Abb.8.1 bis 8.7)

2.2.3.4. Daten zum klinischen Bild

Die Schwangerschaft und die Geburt verliefen nach den Angaben der Autoren normal. Bei einem Teil der Fälle war bereits postpartal eine Muskelhypotonie auffallend.

Während bei der Mehrzahl der Probanden keine spezifische Dysmorphie beschrieben wurde, wurde bei 3 Probanden über multiple Dysmorphiezeichen und congenitale Anomalien berichtet (30,36,54) (vgl. 5.3.).

Die körperliche Entwicklung der Probanden verlief postpartal verzögert. Während die Gewichtsentwicklung normal war, verlief das Längenwachstum verlangsamt, so daß daraus oft ein Kleinwuchs mit Adipositas resultierte.

Die mentale Entwicklung war ausnahmslos stark retardiert.

Stammbaum der Familie I.P. no.869 (nach Lejeune et al.1964)
t(5;13) (p14;q34)

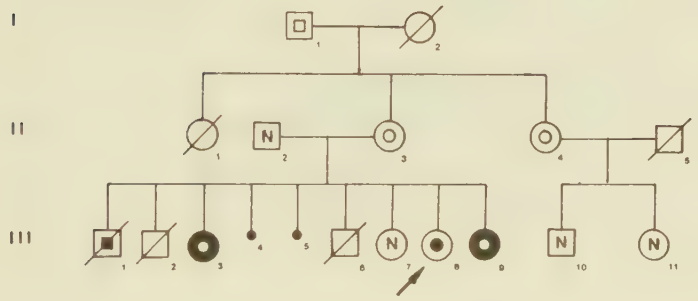


Abb. 8.1

- Translokations-Träger (5;15)
- Translokations-Monosomie 5p
- Translokations-Trisomie 5p
- normaler Karyotyp
- verstorben
- frühkindlich verstorben
- nicht untersucht
- Abort
- Index-Patient

Stammbaum der Familie COL... (nach Laurent u.Robert 1966)
t(5p;12q) (p14;q24.5)

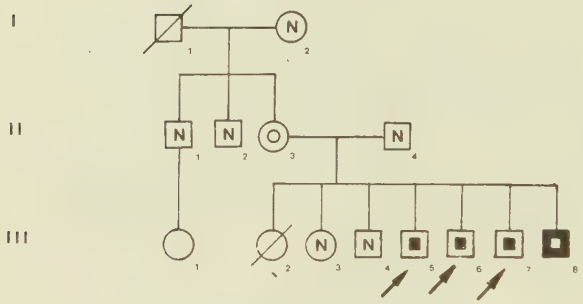


Abb. 8.2

Stammbaum der Familie L.(nach De Capoa et al.1967)
t(5p-;Dq+)

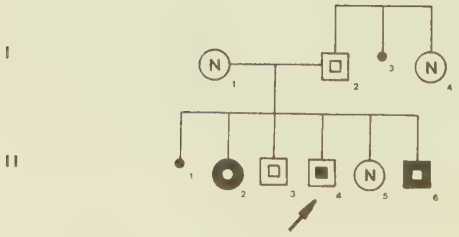


Abb. 8.3

Stammbaum der Familie no. 67351 (nach Noel et al. 1968)
t(5p-;Gp+)

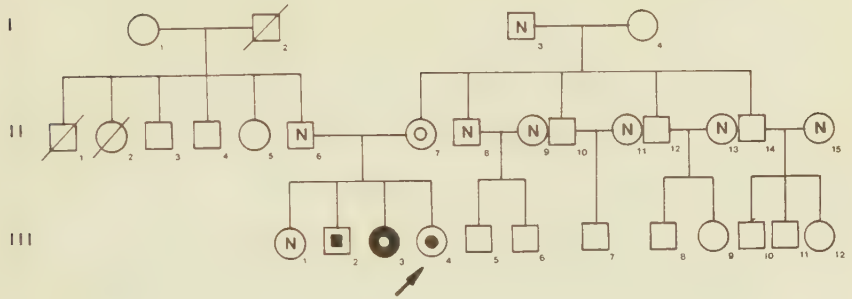


Abb. 8.4

Stammbaum der Familie W./F. (nach Opitz u. Patau 1975)
t(5;12)(p(prox);q(dist))

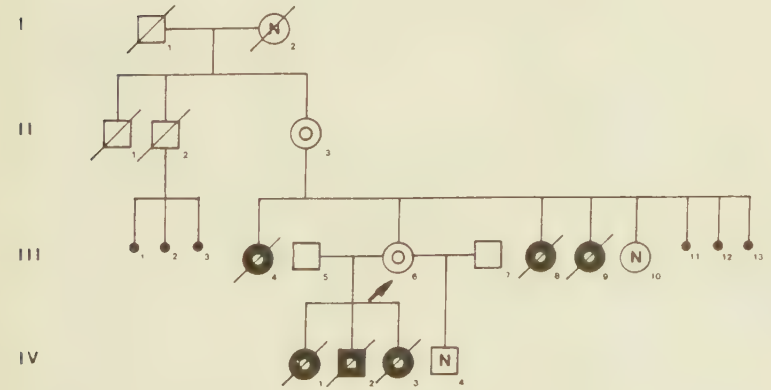


Abb. 8.5

Stammbaum der Familie W. (nach Stoll et al. 1975)
inv (5)

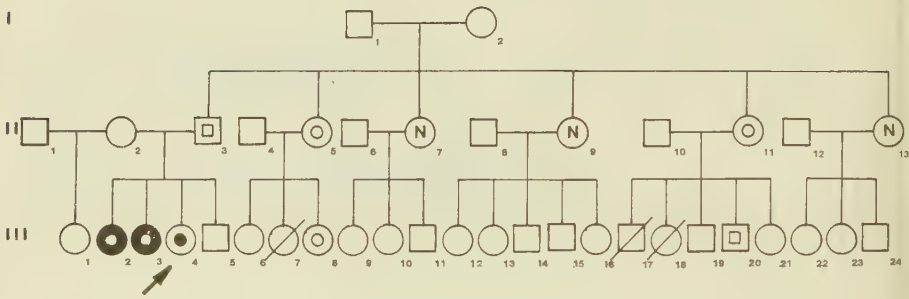


Abb. 8.6

Stammbaum der Familie R./B. (nach Dallapiccola et al. 1976)
t(4;5)(q33;p14)

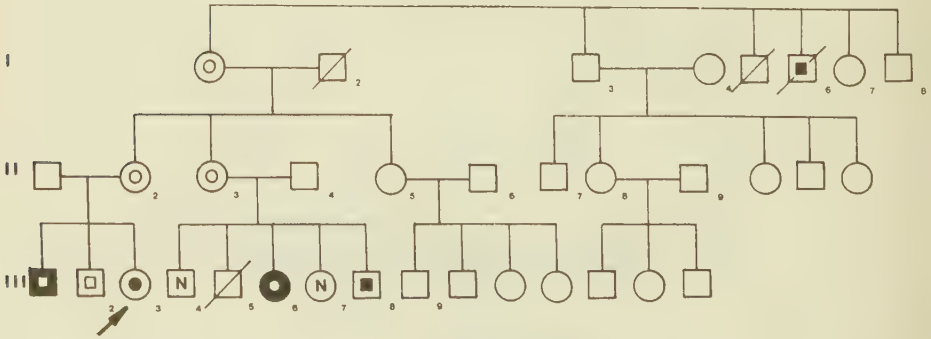


Abb. 8.7

Bei fast der Hälfte der Patienten wurde schon im ersten Lebensjahr über cerebrale Krampfanfälle berichtet.
Von den 14 beschriebenen Probanden sind 2 frühkindlich an rezidivierenden Infekten verstorben (mit 11 Monaten bzw. 4 1/2 Jahren).

2.2.3.5. Dermatoglyphen

Die Hautleisten der Probanden sind bei den einzelnen Autoren in sehr unterschiedlicher Ausführlichkeit dargestellt (vgl. Tab. 1 und 2).

Außer einem gehäuften Auftreten von Ulnarschleifen wurden keine Auffälligkeiten beschrieben (6,10,21, 24,36).

HAUTLEISTENANALYSE (Zusammenstellung der vorliegenden Befunde)

Fingerbeerenmuster

Autor		links					rechts					Klinodaktylie
		5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	
LEJEUNE (24)	a	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	-
	b	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	-
LAURENT (21)		L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	W	L^u	L^u	L^u	L^u	-
de CAPOA (6)	a	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	W	L^u	-
	b	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	-
NOEL (35)		L^u	A^r	A^r	A^r	L^u	L^u	L^u	A^r	A^r	L^u	+/+
WARTER (52)	a	L^u	L^u	A	A	W	L^r	A	A	L^u	L^u	-
	b	A	A	A	A	L^u	L^u	A	A	L^u	L^u	-
OPITZ (36)		L^u	L^u	L^u	L^u	W	W	L^u	L^u	L^u	L^u	-
SCHWANITZ (43)		A	L^u	A	A	L^u	L^u	A	L^u	L^u	A	+/+
MONTELONE (30)		8 Ulnarschleifen										
DALLAPICCOLA (10)	a	L^u	L^u	L^u	L^u	W	L^u	W	L^u	L^u	L^u	-
	b	W	W	W	A	L^u	L^u	W	L^u	L^u	L^u	-
ZABEL (54)		Keine Abnormalitäten										

Autor		Hauptlinien	axialer Triradius	Interdigital-muster	Transv. Index	atd-Winkel x°	atd-Winkel %	Vier-Finger-furche	Dysplasie
LEJEUNE (24)	a	R: 9.7.5.5.(9)	-t.	-0.0.0.+.0.	26			-	
		L: 9.7.5.4.	-t.	-0.0.0.+.0.	25			-	
	b	R: 9.7.7.4.	-t'.	-0.0.+.+.0.	27			-	
		L: 9.8.5.4.(9)	-t'.	-0.0.+.+.0.	26			-	
LAURENT (21)		R:	-t.	-0.0.+.+.0.					
		L:	-t.	-0.0.+.+.0.					
de CAPOA (6)	a	R:	-t.	-0.0.0.0.V/L^u		42	10.8	-	
		L:	-t.	-0.0.0.0.V/L^u		40	8.9	-	
	b	R:	-t'.	-0.0.0.0.A^u		55	25		
		L:	-t'.	-0.0.0.L.A^u.		56	35.7	-	
NOEL (35)		keine Angaben							
WARTER (52)	a	R: 10.8.8.4.	-t.	-0.0.+.+.0.	30				
		L: 9.9.5.4.	-t.	-0.0.+.+.0.	27				
	b	R: 10.9.6.4.	-t.	-0.0.0.0.0.	29				
		L: 10.9.6.4.	-t.	-0.0.+.0.0.	29				
OPITZ (36)		keine Angaben							
SCHWANITZ (43)		R: 11.9.7.3^u	-t.'t".	DS.0.0.L^d.0					+
		L: 11.X.7.$3.^{up}$	-t."	MS^u.V (L^d).0.0.0					+
MONTELONE (30)		keine Angaben						+	
DALLAPICCOLA (10)	a	R: 11.c.7.4.	-t.	-0.0.0.0.0.					
		L: 11.9.7.4.	-t.	-M.0.0.L.0.					
	b	R: 11.9.7.4.	-t.t."	-L^u.0.0.L.0.					
		L: 11.9.7.4.	-t.t."	-L^u.0.0.L.0.					
ZABEL (57)		keine Angaben							

3. P R O B L E M S T E L L U N G

In der vorliegenden Arbeit soll anhand von 14 Fallberichten in der Literatur und anhand von 3 eigenen Fallbeschreibungen durch sorgfältige Analyse der klinischen und cytogenetischen Daten untersucht werden, ob die partielle Trisomie 5p ein einheitliches Krankheitsbild darstellt oder ob der partiellen Trisomie 5p verschiedene ätiologisch wirksame Segmente zugeordnet werden müssen, die eine Heterogenität der klinischen Erscheinungsbilder zur Folge haben.

Schließlich soll diskutiert werden, ob und inwieweit die partielle Trisomie 5p als "Contretyp" zum Cri-du-chat-Syndrom angesehen werden kann.

4. EIGENE FALLBESCHREIBUNGEN

4.1. Familiengeschichte (Abb. 9)

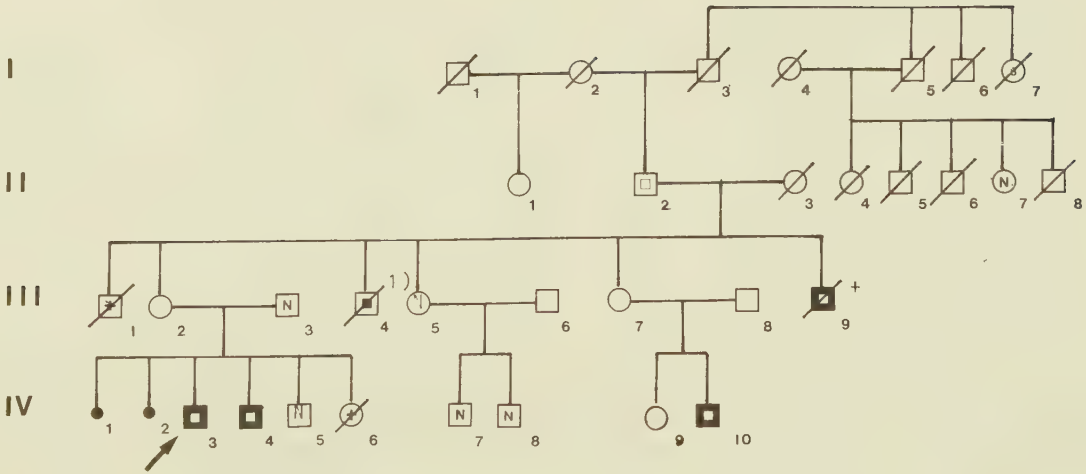
Im Juli 1975 wurde uns der Patient S.A. (IV,3) (geb. 1953) von einer psychiatrischen Klinik zur Chromosomenanalyse zugeführt, nachdem der Mutter dieses Patienten eine familiäre Häufung von Mißbildungen und mentaler Retardierung aufgefallen war.

Der Patient S.A. ist das erste lebend geborene Kind von nicht verwandten, phänotypisch unauffälligen Eltern (die Mutter war bei der Geburt 21, der Vater 22 Jahre alt). Die Familiengeschichte des Vaters W.A. (III,3) ist nicht ohne Auffälligkeiten, nachdem eine Schwester tot geboren wurde, und 2 weitere Geschwister frühkindlich verstarben. Die Chromosomenanalyse des Vaters ergab jedoch einen normalen Karyotyp, so daß die Familiengeschichte väterlicherseits nicht weiter verfolgt wurde.

Die Mutter F.A. (geb. 1933) (III,2), die eine balancierte Translokation rec (5;15)(p13;p12) aufweist, hatte 5 Geschwister (2 Schwestern und 3 Brüder). Von den 3 Brüdern ist der eine, H.L. (geb. 1931) (III,1), nach 3 Monaten verstorben. Als Todesursache wurde "Thymustod" angegeben. Nach Angaben des Großvaters S.L. (II,2) soll er nicht geschrien haben, hypoton und bewegungsarm gewesen sein.
Es war nur eine Fotografie auffindbar, die in Seitenansicht außer einem tiefen Ohransatz keine auffallenden Phänotypmerkmale erkennen läßt.

Stammbaum der Familie L./A./H.

t(5;15) (p13 ; p12)



1) phänotypisch, karyotypisch nicht untersucht

Abb. 9

Der zweite Bruder Si.L. (geb. 1935) (III,4) verstarb mit 4 1/2 Jahren. Zwei Fotografien, die von diesem Kind vorliegen, lassen den Verdacht auf Cri-du-chat-Syndrom aufkommen, nachdem folgende Leitsymptome dieses Syndroms erkennbar sind: Hypertelorismus, antimongoloide Augenstellung, Mikrognatie, tiefsitzende Ohrmuscheln und runde Gesichtsform ("Mondgesicht") (Abb. 10). Nach Aussagen des Vaters soll er muskelhypoton, motorisch "extrem eingeschränkt", statomotorisch und mental retardiert gewesen sein. Er soll nie sprechen gelernt haben. Der Vater vermag sich allerdings nicht an ein weiteres Kriterium dieses Syndroms, den sog. "Katzenschrei" (nach Vorspielen eines entsprechenden Tonbeispieles), erinnern. Hier ist jedoch anzumerken, daß der Junge vor nunmehr 38 Jahren verstorben ist.
Es liegen weder Berichte über die Krankheit dieses Patienten vor, noch ist eine Todesursache vermerkt.

Abb. 10

S.L. (geb. 1944) (III,9), der dritte Bruder, ist als unbalancierter Träger und als ältester Proband mit partieller Trisomie 5p anzusehen. Er ist im Jahre 1965 mit 21 Jahren verstorben und konnte daher im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr untersucht werden. Es liegen aber ausführliche Berichte über seine Krankheit und deren Verlauf vor, die ihn in eine Reihe stellen mit den von uns untersuchten Probanden der Familie.
S.L. wird als Fall 4 unter 4.2.4. vorgestellt werden.

Die Mutter F.A. (III,2) des Patienten S.A. (IV,3) hatte sechs Schwangerschaften, von denen die ersten beiden als Frühaborte in der 8. bzw. 6. Schwangerschaftswoche endeten. Die 3. und 4. Schwangerschaft führte zur Geburt der beiden Probanden (IV,3 und IV,4). Bemerkenswerterweise drohten auch diese Schwangerschaften in der 8. bzw. 10. Woche zu enden. Sie konnten therapeutisch gehalten werden. Die fünfte Schwangerschaft verlief ohne Besonderheiten und führte zur Geburt eines phänotypisch wie karyotypisch normalen Sohnes (geb. 1956) (IV,5).
Die letzte Schwangerschaft wiederum drohte in der 10. Woche zu enden. Bei Geburt wies das Mädchen (geb. 1958) (IV,6) eine Ösaphagus- und Analatresie auf. Das Kind verstarb postoperativ im Alter von 4 Tagen. Der Arztbericht gab "universelle Ödeme" als Todesursache an.

Die Familienforschung ergab nun, daß der Großvater S.L. (geb. 1907) (II,2) des Patienten S.A. der erste nachweisbare balancierte Translokationsträger ist. Desweiteren leben noch 2 Verwandte des genannten

Großvaters, eine Halbschwester (II,1) und eine Kusine (II,7). Bei letzterer ließ sich ein unauffälliger Phänotyp und ein normaler Karyotyp feststellen. Die Halbschwester des Großvaters weigerte sich jedoch, eine Chromosomenanalyse durchführen zu lassen. Allerdings finden sich in deren Nachkommenschaft keine Besonderheiten: alle Nachkommen sind phänotypisch unauffällig.
In der weiteren Verwandtschaft des Großvaters ließ sich trotz intensiver Suche (Interviews, alte Krankenberichte, Stammbücher etc.) kein Hinweis auf ein Krankheitsbild, das mit dem der Probanden vergleichbar wäre, finden, was zur Annahme führte, daß bei ihm der Chromosomenumbau in balancierter Form durch eine neue Mutation entstanden sein könnte.

Die beiden Schwestern der Mutter F.A. (III,2) sind phänotypisch unauffällig. Von beiden wurde der Karyotyp bestimmt. Die Analyse der Schwester G.Sch. (geb. 1938) (III,5) und deren beider Söhne ergab einen normalen Karyotyp, während die Chromosomenanalyse der Schwester A.H. (III,7) eine balancierte Translokation ergab. Letztere hatte zwei Schwangerschaften, die zur Geburt einer phänotypisch normalen Tochter und eines zunächst unauffälligen Sohnes führten. Die Chromosomenanalyse der Tochter B.H. (geb. 1965) (IV,9) ergab ebenfalls eine balancierte Translokation, wohingegen beim Sohn B.H. (geb. 1970) (IV,10) die Analyse der Chromosomen eine unbalancierte Konstitution ergab, die als partielle Trisomie 5p zu identifizieren war.

Er wird als Fall 3 unter 4.2.3. aufgeführt.

4.2. Klinische Kasuistik

4.2.1. Fall 1 : S.A. (IV,3) (Abb. 12.1 - 12.8)

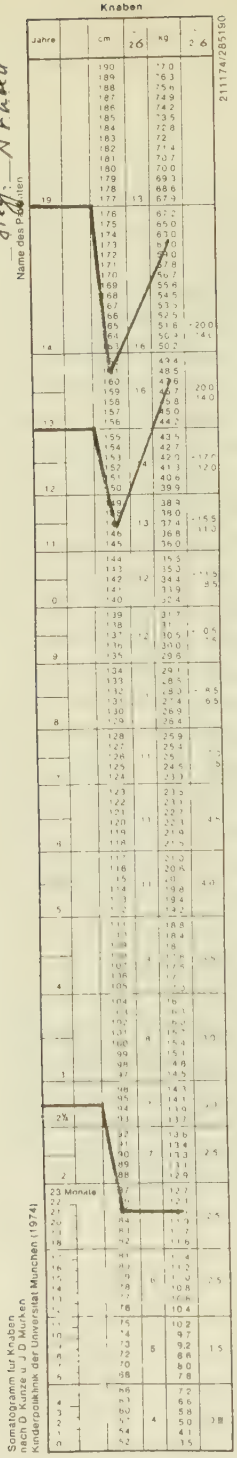
Der Junge S.A. wurde im Jahre 1953 geboren (das Alter der Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 20, das des Vaters 21 Jahre). Die Schwangerschaft drohte in der 8. Woche als Abort zu enden. Die Geburt selbst war komplikationslos.
Schon am ersten Lebenstag waren bei dem Kind kurz andauernde Zuckungen aufgefallen. Bis zum 20. Monat war das Kind anfallsfrei. Mit dem 32. Lebensmonat ereignete sich dann ein großer links-betonter epileptischer Anfall, der zur ersten Klinikeinweisung führte. Im Laufe dieses Klinikaufenthaltes (im Alter von 32 Monaten) wurde ein erheblicher psychomotorischer und sprachlicher Entwicklungsrückstand festgestellt (erstes freies Stehen mit 23 Monaten, erstes freies Gehen mit 26 Monaten). Die körperliche Entwicklung war ebenfalls verzögert (Kleinwuchs, Körperlänge außerhalb der 3. Percentile) (vergl. Abb. 11). Eine damals angefertigte Pneumencepalographie ließ eine Erweiterung des rechten Seitenventrikels erkennen. Das übrige Ventrikelsystem war unauffällig.
Bis zum 6. Lebensjahr war das Kind nach entsprechender antiepileptischer Behandlung anfallsfrei. Ab dieser Zeit traten unter Behandlung erneut Grand Mal-Anfälle auf.
Im Alter von 13 Jahren wurde der Patient in einer psychiatrischen Klinik zur Untersuchung vorgestellt: eine Intelligenztestung nach Stanford-Binet ergab

damals einen I.Q. von 28, was einem Intelligenzalter von 4 Jahren entspricht.
Mit 16 Jahren wurde der Junge in einer psychiatrischen Klinik stationär aufgenommen, nachdem die Mutter mit seinem immer massiver werdenden aggressiven Verhalten nicht mehr umzugehen wußte. In dieser Klinik hielt sich der Patient mit kurzen Unterbrechungen bis zum Jahre 1975 auf. Danach wurde er in eine Pflegeanstalt verlegt, wo er sich bis heute befindet.

Bei der Untersuchung im Alter von 24 Jahren wurden folgende Befunde erhoben:

Kopf:
Die Untersuchung des Kopfes ergab einen langen, schmalen, normocephalen Schädel (KU 60 cm), konfluierende Augenbrauen, einen engen Intercanthalabstand mit 26 mm (Norm 31 ± 4 mm), eine horizontale Lidspaltenachsenstellung, einen Strabismus convergens links, einen schmalen Nasenrücken, eine Lückenstellung im Bereich der oberen Schneidezähne, multiple Karies der Zähne, eine maxilläre Retrognathie bei prognather Mandibula (SNA-Winkel 76°, SNB-Winkel 79,5°)[1], traumatisch deformierte Ohrmuscheln und einen hohen inversen Nackenhaaransatz.

[1] Die Beschreibung des Prognathiegrades basiert auf der sagittalen Relation von Maxilla und Mandibula zur vorderen Schädelbasis. Als Grundlage für die Klassifizierung wird für die Maxilla der SNA-Winkel und für die Mandibula der SNB-Winkel benutzt (SNA-Winkel ist der Winkel zwischen Sella-Nasion-A-Punkt, wobei der A-Punkt zwischen Oberkieferbasis und Alveolarfortsatz liegt). Bei Orthognathen beträgt er 82,1°. Der SNB-Winkel ist der Winkel zwischen Sella-Nasion-B-Punkt, wobei der B-Punkt analog zum A-Punkt zwischen Unterkieferbasis und Alveolarfortsatz liegt. Er beträgt bei Orthognathen 80°.



Skelett:
Die Rö-Untersuchung der Wilbelsäule ergab eine geringe großbogige linkskonvexe Skoliose der BWS. Wir fanden eine Coxa valga (142°), eine Brachymesophalangie (besonders der 5. Finger) und Pedes plani mit ausgeprägten Sandalenlücken.

Organe:
Die Organuntersuchung ist außer einem Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW-Syndrom) ohne pathologischen Befund.
Die neurologische Untersuchung ergab einen Torticollis spasticus mit Linksabwendung des Kopfes und Hypertrophie des M. sternocleidomastoideus rechts.

Auffallend waren eine schwere dysarthrische Sprachstörung und extrapyramidale Bewegungsstörungen (Dyskinesien vom Spättyp nach 8-jähriger Neuroleptikabehandlung).

Entwicklung:
Es liegt ein disproportionierter Minderwuchs vor (Körperlänge 161 cm). Die anthropometrische Ausmessung ergab einen relativ kurzen Rumpf in Bezug auf Arme und Beine.
Die mentale Retardierung mit einem I.Q. von 30 ist beträchtlich. Der Patient spricht Mehrwortsätze und antwortet (situationsbedingt) auf Fragen.

Abb. 11 - Somatogramm des Probanden S.A. (IV,3)

Abb. 12.1 - 12.3
Der Proband S.A. (IV,3) im Alter von 9 Monaten, 10 Monaten und 10 Jahren

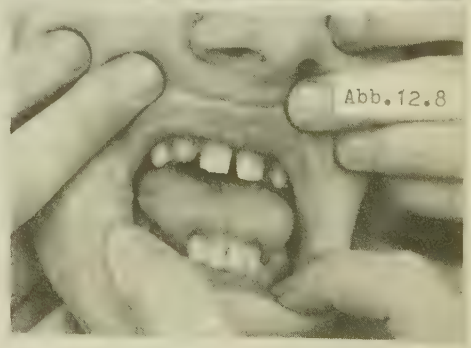


Abb.12.4 - 12.8 Der Proband S.A. (IV,3) im Alter von 24 Jahren

4.2.2. Fall 2: St.A. (IV,4) (Abb. 14.1.-14.6)

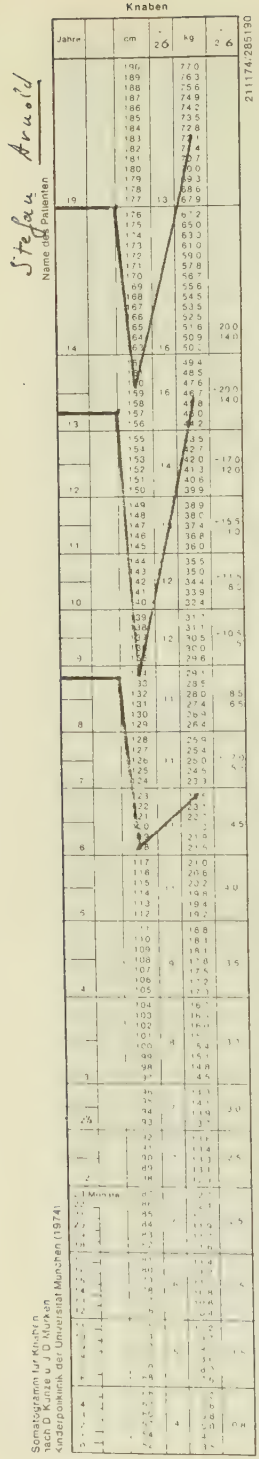
Der Proband St.A. wurde im Jahre 1954 geboren (die Mutter war bei Geburt 21, der Vater 22 Jahre alt). Die Schwangerschaft war in der 10. Woche durch einen drohenden Abort gefährdet. Unter der Geburt kam es zu einer Nabelschnurumschlingung mit Asphyxie.

Das Gewicht (3.300g), die Länge (49 cm) und der Kopfumfang (34 cm) waren bei Geburt normal. Es wurden keine Dysmorphiezeichen und Phänotypmerkmale vermerkt.

Im Alter von 6 Monaten kam das Kind mit einer Meningitis (nach vorausgegangener Pneumonie und Fieberkrämpfen) in eine Klinik. Im Zusammenhang mit dieser Hirnhautentzündung wurde von den ersten generalisierten Krampfanfällen berichtet, die in der Folgezeit bis zum 3. Lebensjahr in unregelmäßigen Abständen ohne äußeren Anlaß auftraten.

Die körperliche Entwicklung des Kindes verlief deutlich retardiert (Kleinwuchs; vgl. Somatogramm), ebenso die psychomotorische und sprachliche Entwicklung (erstes freies Gehen mit 36 Monaten; erste Wörter mit 30 Monaten).

Im Alter von 8 10/12 Jahren wurde der Patient erneut einer Untersuchung unterzogen: der Patient zeigte einen Minderwuchs (Körpergröße 118 cm, außerhalb der 3. Percentile - vergl. Abb. 13) und einen adipösen Habitus. Ein Entwicklungstest nach Bühler-Hetzer ergab damals (wegen des Verhaltens des Jungen allerdings nur bedingt auswertbar) ein Entwicklungsalter von 2 1/2 Jahren. Sein I.Q. war 30.



Bis zu seinem 13. Lebensjahr war der Junge zu Hause ohne je eine Schule besucht zu haben. Mit 13 Jahren wurde er in einer psychiatrischen Klinik mit der Frage nach Bildungsfähigkeit vorgestellt: die Sprache war zu jener Zeit kaum entwickelt. Der Patient sprach nur wenige Wörter bzw. Mehrwortsätze. Sein Verhalten war geprägt von Bewegungsarmut und langsamen Bewegungen in stereotypen Abläufen.

Seit 1975 befindet sich der Patient in der selben Pflegeanstalt wie sein Bruder S.A. Er wird dort zu einfachen Manipulationen und Handgriffen angeleitet.

Die Untersuchung im Alter von 23 Jahren ergab folgende Befunde:

Kopf:
Die Untersuchung des Kopfes ließ einen hohen, dorsal abgeflachten, normocephalen Schädel (KU 60,5 cm) erkennen, horizontal verlaufende, an der Nasenwurzel diffus implantierte Augenbrauen, eine leicht mongoloide Lidspaltenachsenstellung, einen Strabismus convergens alternans, multiple Karies der Zähne, eine maxilläre Retrognathie bei prognather Mandibula (SNA-Winkel 78°, SNB-Winkel 83,5°) und Ohrmuscheln mit verbreitertem crus superior anthelicis bds. (links betonter als rechts).

Abb. 13 - Somatogramm des Probanden St.A. (IV,4)

Skelett:
Die Skelettuntersuchung ergab eine S-förmige Skoliose mit Rechtskonvexität im BWS-Bereich und Linkskonvexität im LWS-Bereich, eine Brachymesophalagie (vor allem der 5. Finger) und Pedes plani mit Sandalenlücken.

Organe:
Die Organuntersuchung war ohne pathologischen Befund.

Entwicklung:
Die Überprüfung der körperlichen und mentalen Entwicklung bestätigte das Vorliegen eines disproportionierten Minderwuchses (Körperlänge 160 cm bei einer für seine Körpergröße normalen Stamm-, aber zu kurzen Armlänge) und eines erheblichen mentalen Entwicklungsrückstandes. Der Patient sprach nur wenige Wörter bzw. Mehrwortsätze. Er zeigte das Phänomen der verzögerten Echolalie.

Abb. 14.1 u. 14.2 Der Proband St.A. (IV,4) in Alter von 10 Monaten und 10 Jahren

Abb. 14.3.

Abb. 14.4

Abb. 14.5

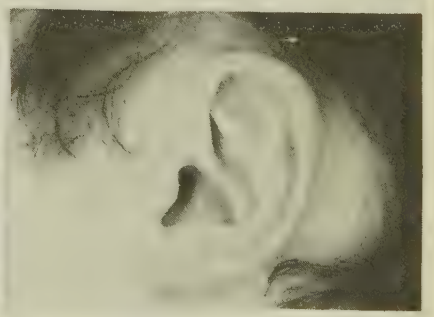


Abb. 14.6

Abb. 14.3 - 14.6 Der Proband St.A. (IV,4) im Alter von 23 J.

4.2.3. Fall 3: B.H. (IV,10) (Abb. 16.1 - 16.6)

Der Junge B.H. wurde im Jahre 1970 geboren (die Mutter - Schwester der Mutter F.A. - war bei Geburt 31, der Vater 34 Jahre alt). Schwangerschaft und Geburt verliefen ohne Komplikationen. Körperlänge (49 cm), Gewicht (3.200 g), und Kopfumfang (35 cm) waren bei Geburt normal. Es wurden keine Dysmorphiezeichen oder Fehlbildungen bemerkt, außer daß das Kind schon bei Geburt einen Zahn aufwies.

Die erste Behandlung in einer Klinik wurde nötig, nachdem der Junge im Alter von 10 Monaten Temperaturen von 39°C und einen generalisierten Krampfanfall entwickelte. Außerdem wurde zu diesem Zeitpunkt wegen einer ausgeprägten Muskelhypotomie eine krankengymnastische Behandlung eingeleitet.

Mit 2 1/12 Jahren ereignete sich der 2. generalisierte Krampfanfall, der zu einer stationären Einweisung führte. Die Untersuchung zu diesem Zeitpunkt ergab eine deutliche geistig-körperliche Retardierung.

Im Alter von 2 3/12 Jahren wurde der Patient erneut in einer Kinderklinik zur Untersuchung vorgestellt, um die verzögerte Sprachentwicklung abzuklären: der Wortschatz umfaßte zu jener Zeit 3 bis 4 Wörter. Der Entwicklungsrückstand wurde mit 9 Monaten angegeben. Im Anschluß an diesen Klinikaufenthalt wurde eine Entwicklungstherapie (Montessori-Einzeltherapie) und zusätzlich eine logopädische Behandlung im Münchner Kinderzentrum begonnen.

Im Alter von 2 4/12 Jahren ereignete sich der 3. Grand Mal-Anfall ohne äußere Ursache.

Im Laufe der oben erwähnten Entwicklungstherapie wurde mit 4 2/12 Jahren eine entwicklungsdiagnostische Untersuchung des Jungen durchgeführt: sie ergab in diesem Alter in allen Funktionen ein Entwicklungsalter von 24 Monaten, was einer Retardierung von 2 1/2 Jahren entsprach.

Eine Testkontrolle nach WPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale) ermittelte im Alter von 5 9/12 Jahren einen I.Q. von 49.

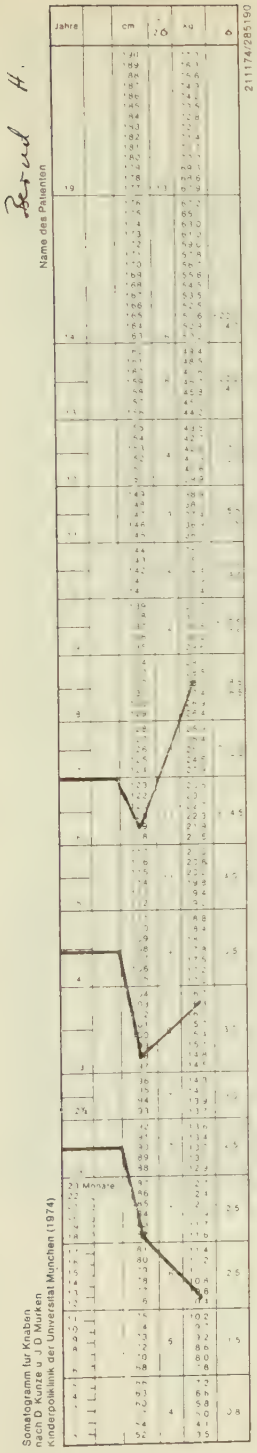
Im Alter von 6 Jahren ereignete sich nach Mumps ein 4. Krampfanfall mit hohem Fieber.

Ab dem 5. Lebensjahr besuchte der Patient einen normalen Kindergarten. Im September 1977 erfolgte eine erneute Einlieferung in die Klinik, nachdem der Junge nachts im Bett bewußtlos und krampfend aufgefunden wurde. Es wurde der Verdacht auf eine phlegmonöse Markencephalitis geäußert.

Die Untersuchung im Alter von 7 Jahren ergab folgenden Befund:

Kopf:
Die Untersuchung zeigte einen normal großen Kopf (KU 52,5 cm), einen normal weiten Abstand der inneren Augenwinkel mit 27 mm, eine horizontale Lidspaltenachsenstellung, einen Strabismus alternans, eine eingesunkene Nasenwurzel, tief angesetzte Ohrmuscheln mit kleiner Ohrhöhe, keine Dysplasien der Ohrmuscheln und eine maxilläre Retrognathie bei prognather Mandibula.

Skelett:
Die Wirbelsäule war röntgenologisch ohne pathologi-



schen Befund. Die Rö-Untersuchung der linken Hand ergab ein Knochenkernalter von etwa 5 Jahren, was einem Entwicklungsrückstand von 1 1/2 Jahren entsprach. Außerdem fand man ausgeprägte Knick-Senkfüße und Genua valga.

Organe:
Die Organuntersuchung war ohne pathologischen Befund. Die Hoden lagen ektopisch und der Penis war hypoplastisch.

Entwicklung:
Die körperliche Entwicklung war erheblich retardiert. Der Proband zeigte einen disproportionierten Kleinwuchs (Körpergröße 119 cm, wobei der Rumpf in Bezug auf Arme und Beine zu klein war - vgl. Abb. 15).

Die Überprüfung der geistigen Entwicklung bestätigte das Vorliegen einer erheblichen mentalen Retardierung. Der Patient sprach nach 3-jähriger Logotherapie nur Ein- und Mehrwortsätze.

Abb. 15 - Somatogramm des Probanden B.H. (IV,10)

Abb. 16.1

Abb. 16.2

Abb. 16.3

Abb. 16.1 - 16.3
Der Proband B.H. (IV,10) im Alter von 8 Monaten, 14 Monaten und 4 Jahren

Abb. 16.4

Abb. 16.5

Abb. 16.6

Abb. 16.4 - 16.6
Der Proband B.H. (IV,10)
im Alter von 7 Jahren

4.2.4. Fall 4: S.L. (III,9) (Abb. 18.1 - 18.3)

Da S.L. schon im Jahre 1965 verstorben ist, konnte er klinisch und karyotypisch nicht mehr im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden. Die vorliegenden klinischen Berichte und die erhaltenen Photographien stellen ihn aber in eine Reihe mit den anderen hier vorgestellten Probanden mit partieller Trisomie 5p.

Der Junge S.L. wurde nach einer komplikationslosen Schwangerschaft zum Termin geboren (geb. 1944) (die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 40, der Vater 37 Jahre alt). Sein Geburtsgewicht war 3.200 g. Besondere Phänotypmerkmale oder Fehlbildungen wurden im Geburtsprotokoll nicht vermerkt.

Im Alter von 24 Monaten kam das Kind zum ersten Mal in eine Klinik. Anlaß dafür waren epileptiforme Anfälle, die erstmals im Alter von 6 Monaten beobachtet wurden. Diese Krämpfe traten ohne äußere Ursache und ohne Fieber auf und wiederholten sich im Alter von 9 Monaten.

Bei der Untersuchung in der Klinik wurde ein Kleinwuchs (Körpergröße auf der 10. Percentile - vergl. Abb. 17) une eine psychomotorische Entwicklungsstörung (erstes freies Laufen mit 20 Monaten) festgestellt. Außer nasal verbreiterten Augenbrauen und einem verlängerten und verbreiterten Philtrum lassen sich auf dem Foto (Abb. 18.1) keine Dysmorphiezeichen erkennen.

Mit 36 Monaten wurde das Kind erneut in die Klinik aufgenommen. Anlaß dafür war eine Muskelhypotonie, eine Ataxie und die manifest gewordene mentale Re-

tardierung (es war "unfähig zu sprechen").

Mit 8 Jahren kam der Junge in eine Pflegeanstalt. Es waren dort seine Unruhe und sein aggressives Verhalten auffällig.

Bei der Testung auf Schulreife (nachdem er mehrere Male vom Schulbesuch zurückgestellt wurde) wurde der Junge mit 9 4/12 Jahren einer Testprüfung nach Binet-Simon unterzogen, wobei das Testergebnis nicht auswertbar war, da er auch die Aufgaben für ein dreijähriges Kind nicht lösen konnte. Dies entsprach einem I.Q. von weniger als 30.

Mit 16 Jahren wurde der Junge in einer Klinik wegen einer lobären Pneumonie behandelt.

Im Alter von 20 6/12 Jahren mußte der Patient wegen eines Kopferysipels in einer Klinik behandelt werden, wo er nach einem Temperaturanstieg auf über 41°C verstarb.

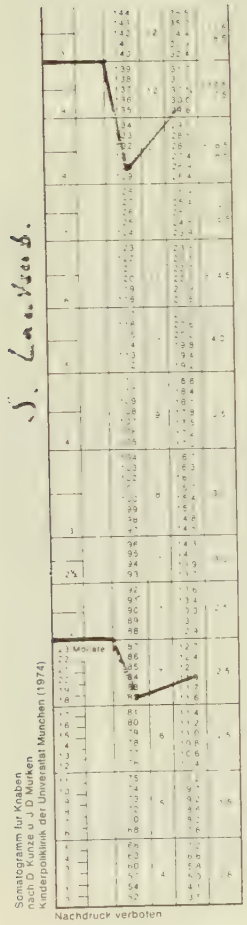


Abb. 17 - Somatogramm des Probanden S.L.

Abb. 18.1

Abb. 18.2

Abb. 18.3

Abb. 18.1 - 18.3 Der Proband S.L. (III,9) im Alter von 11 Monaten, 13 und 21 Jahren

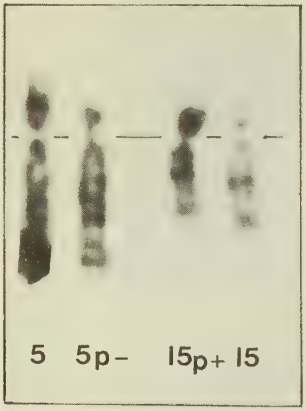
4.3. Cytogenetik

Die Lymphocytenkulturen wurden nach der Methode von ARAKAKI und SPARKES (2) durchgeführt. Die Präparate wurden nach Lufttrocknung mit der G-Bandentechnik nach WALTHER et al. (1974) angefärbt.
Fibroblastenkulturen wurden aus Hautbiopsiematerial (Oberarm) nach der bei WOLF (44) angegebenen Methode A angelegt.

Die Resultate der cytogenetischen Familienuntersuchung sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Die Analyse der Metaphasen des Großvaters (II,2) identifizierte ihn als balancierten Träger (Abb.19): Die Analyse der Banden läßt erkennen, daß der lange Arm des akrocentrischen Chromosoms dem langen Arm von Chromosom 5 gleicht. Beim kurzen Arm folgt auf eine schmale helle G-Bande eine dunkle Bande und ein hell auslaufender Bereich, der etwa der Hälfte der Bande 5p13 entspricht. Das deletierte Chromosom 5 geht mit anderen akrocentrischen Chromosomen Satellitenassoziationen ein, was in mehreren Metaphasenplatten gezeigt werden konnte.
Der lange Arm des metacentrischen Chromosoms entspricht dem langen Arm von Chromosom 15. Am kurzen Arm ist bei G-Banden eine dunkle Region in der Mitte des Armes zu sehen, gefolgt von einem hell auslaufenden terminalen Bereich, was in Größe und Anfärbung der Bande 5p14 und 5p15 entspricht. Der Bruchpunkt des Chromosoms liegt am Übergang der Bande 15p11 zu 15p12.
Die "Kontrastfärbung" mit der R-Bandentechnik be-

Carrier G-Banden



Carrier R-Banden

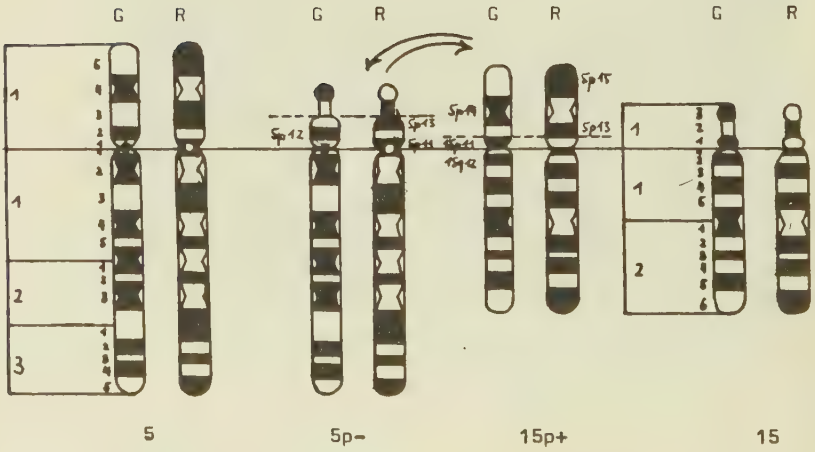


Abb.19 Bruchpunktanalyse am Beispiel des Carriers S.L. (II,2) mit Hilfe der G- und R-Bandentechnik

stätigte die mit G-Bandentechnik identifizierten Bruchpunkte.

Der Karyotyp des Großvaters lautet: 46,XY,rec(5;15)(p13;p12). Die ausführliche Beschreibung der veränderten Chromosomen ist: 46,XY,rec(5;15)(5qter→5p13::15p12→15pter;15qter→15p12::5p13→5pter) (Paris Nomenklatur 1972).

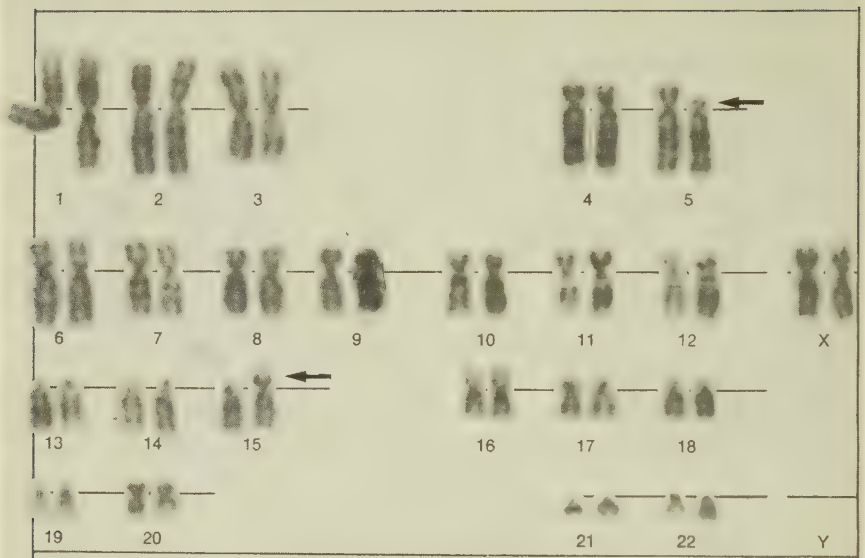
Bei der Mutter F.A. (III,2) (Abb. 20.1), der Mutter A.H. (III,7) und deren Tochter B.H. (IV,9) wurde derselbe balancierte Karyotyp nachgewiesen.

Bei den Probanden IV,3, IV,4 und IV,10) wurde die Chromosomenkonstitution als unbalanciert identifiziert: sie haben 2 normale Chromosomen No.5 und zusätzlich das translozierte Segment 5p13→pter auf dem kurzen Arm eines Chromosoms No.15 (Abb. 20.2 - 20.4). Es besteht folglich eine Trisomie für dieses Segment und eine Monosomie für das distale Segment 15p12→pter, das jedoch keine Auswirkung auf den Phänotyp haben soll (vergl. 5.1.).

Als Karyotyp ergibt sich für diese 3 Probanden: 46,XY,der(15),rec(5;15)(p13;p12) mat.

Weitere Chromosomenanalysen führten wir bei den phänotypisch unauffälligen Familienmitgliedern (II,7, III,3, III,5, IV,5, IV,7 und IV,8) durch. Die Analysen ergaben normale Karyotypen.

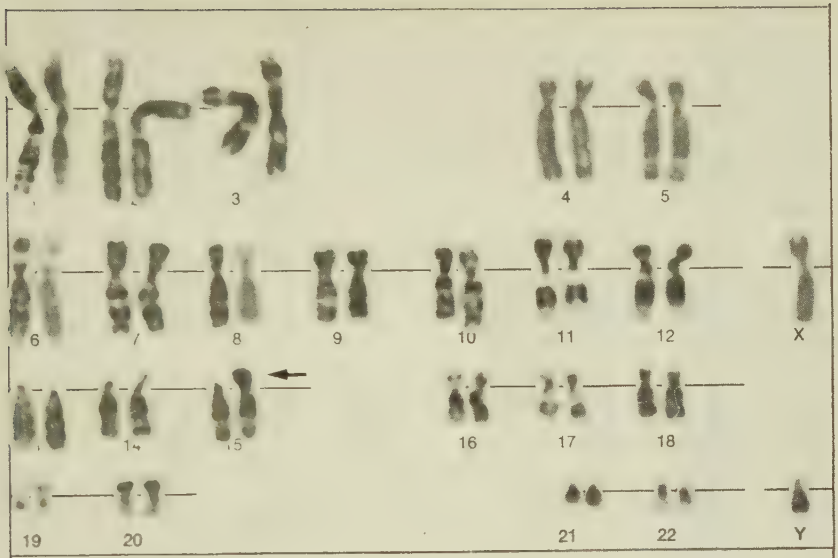
Eine Fibroblastenkultur des Carriers F.A. (III,2) ist deponiert unter der Nummer GM-2487 im Cell Repository des Institute for Medical Research, Copeward Street, Camden, New Jersey, 08103.



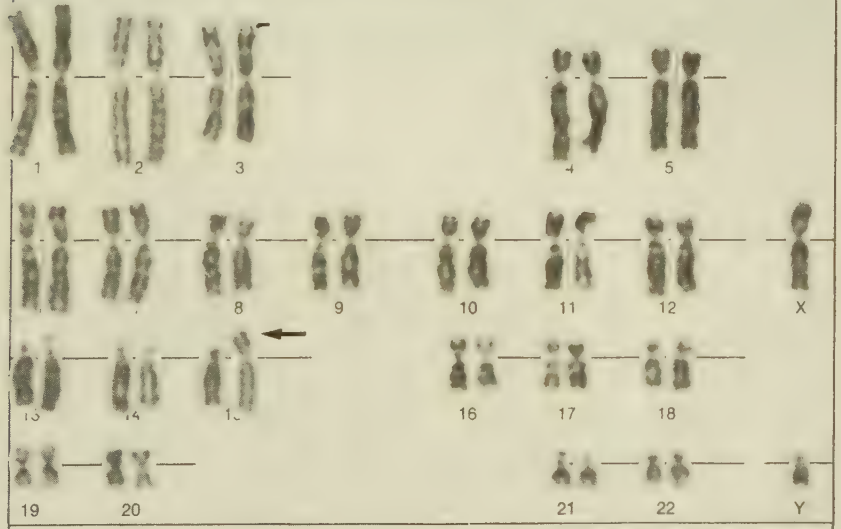
Zytogenetische Diagnose:

F.A. (III,2): weiblich, balancierte Translokation
Karyotyp 46,XX,rec(5;15) (p13;p12)

Abb. 20.1 Karyogramm der balancierten Trägerin F.A. (III,2)

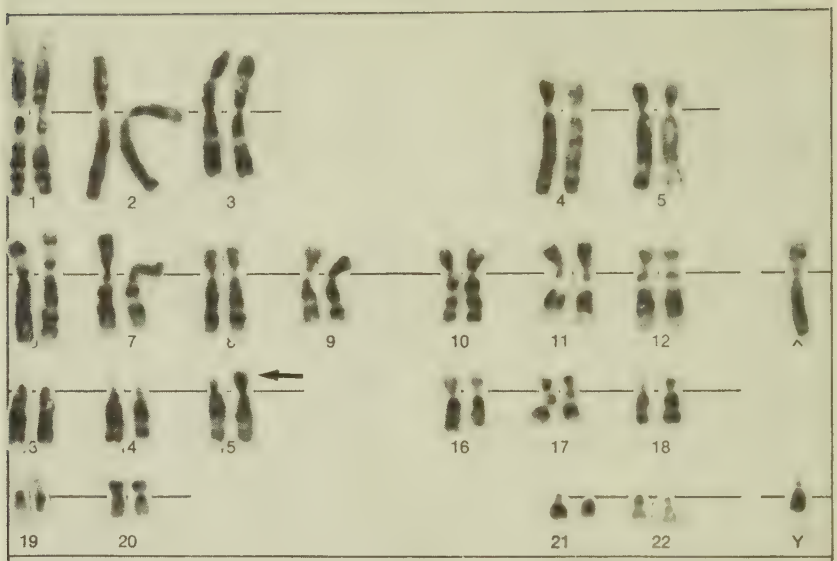


Zytogenetische Diagnose:
S.A. (IV,3): männlich,partielle Trisomie 5p,
partielle Monosomie 15p
Karyotyp 46,XY,der(15),rec(5;15)(p13;p12) mat.



Zytogenetische Diagnose:
St.A. (IV,4): männlich,partielle Trisomie 5p,
partielle Monosomie 15p
Karyotyp 46,XY,der(15),rec(5;15)(p13;p12) mat.

Abb. 20.2 - 20.3 Karyogramme der Probanden S.A. (IV,3) und St.A. (IV,4)



Zytogenetische Diagnose:
B.H. (IV,10): männlich,partielle Trisomie 5p,
partielle Monosomie 15p
Karyotyp 46 XY,der(15),rec(5;15)(p13;p12) mat.

Abb. 20.4 Karyogramm des Probanden B.H. (IV,10)

ERGEBNISSE DER CHROMOSOMENANALYSEN

Proband			Zahl der Chromosomen <45	45	46	>46	Zahl der analysierten Metaphasen		Total	Karyogramme	Karyotyp
Großvater	S.L.	(II,2)	2	3	11	-	Lymphozyten	16	16	2	46,XY,rec(5;15)(p13;p12)
Mutter	F.A.	(III,2)	2	3	11	-	Lymphozyten	16	29	7	46,XX,rec(5;15)(p13;p12)
			2	2	9	-	Fibroblasten	13			
Vater	W.A.	(III,3)	1	2	9	-	Lymphozyten	12	12	2	46,XY
Sohn	S.A.	(IV,3)	2	2	8	-	Lymphozyten	12	24	4	46,XY, der(15) rec(5;15)(p13;p12) mat.
			1	-	11	-	Fibroblasten	12			
Sohn	St.A.	(IV,4)	-	1	15	-	Lymphozyten	16	25	5	46,XY, der(15) rec(5;15)(p13;p12) mat.
			-	2	7	-	Fibroblasten	9			
Sohn	M.A.	(IV,5)	-	1	15	-	Lymphozyten	16	16	2	46,XY,
Mutter	A.H.	(III,7)	3	3	10	-	Lymphozyten	16	16	2	46,XX,rec(5;15)(p13;p12)
Tochter	B.H.	(IV,9)	-	-	17	-	Lymphozyten	17	17	2	46,XX,rec(5;15)(p13;p12)
Sohn	B.H.	(IV,10)	1	2	15	-	Lymphozyten	18	18	2	46,XY, der(15) rec(5;15)(p13;p12) mat.
Mutter	G.Sch.	(III,5)	-	-	12	-	Lymphozyten	12	12	2	46,XX

Tab. 3

4.4. Dermatoglyphen

Die Ergebnisse der Hautleistenanalyse bei den Carriern und den Probanden sind zusammengefaßt in den Tabellen 4 bis 7.

Die Dermatoglyphen der unbalancierten Träger (Abb. 21.1 - 21.3)

Proband S.A. (IV.3)

Fingerbeeren:

Es fallen zwei Mal 5 steile Ulnarschleifen auf.

Handfläche:

Hier fällt ein unruhiger Verlauf der Handleisten auf. Es liegt ein transversaler Leistenverlauf vor. Die Formel der Hauptlinien ist rechts wie links dieselbe. Man findet beidseits eine querverlaufende Thenarfurche (in der Normalbevölkerung 25%). Rechts sieht man ein Hypothenarmuster (W^s) mit Triradius t^u und einem Triradius t". Der TFRC ist mit 102 sehr niedrig. Der atd-Winkel rechts ist vergrößert (65°). Die proximale Beugefurche ist im mittleren Bereich sehr stark dissoziiert. Der Triradius d ist nach radial verschoben.

Fußsohle:

Auf beiden Fußflächen läßt sich ein Tibialbogen und ein proximaler Bogen im Halluxbereich (A^t, AP), im dritten Interdigitalraum jeweils symmetrische Wirbelmuster (W^s) erkennen. Weiter sieht man beidseits eine ausgeprägte Sandalenfurche und auf beiden Plan-

tae eine transversale Furche. Auffallend sind die Zygodaktylie-Triradien z und z' beidseits.

Proband St.A. (IV.4)

Es zeigt sich bei ihm eine allgemeine Hypoplasie der Papillarleisten auf Fingerbeeren, Hand- und Fußflächen, desweiteren findet sich ein unruhiger Verlauf der Papillarleisten auf den Handflächen und Fußsohlen.

Fingerbeeren:

Auf den Fingerbeeren sind steile Schleifenmuster zu sehen (9 Schleifen- und 1 Wirbelmuster).

Handfläche:

Man sieht einen transversalen Leistenverlauf, auf beiden Handflächen eine Verschiebung der c- und d-Triradien nach radial und ein großes Hypothenarmuster rechts (L^u) mit Triradius t^u. Die c-Triradien stellen sog. abortive Hauptlinien dar, was bedeutet, daß der distale Radiant des Triradius abrupt endet oder gar nicht vorhanden ist (X bzw. x). Weiter sieht man links und rechts eine transversale Thenarfurche und links eine Hypothenarfurche.
Auch bei diesem Patienten ist der TFRC mit 100 niedrig. Rechts beläuft sich der atd-Winkel auf 57^o.
Es findet sich ein Hypothenarmuster (L^d) mit t" Triradius rechts.

Fußsohle:

Auf beiden Fußflächen sieht man eine Sandalenfurche und eine transversale Furche. Auffallend sind ein

unruhiger Leistenverlauf und die Zygodaktylietriradien (z) beidseits. Im 3. Interdigitalraum ist eine große Distalschleife, die sich bis in den 4. Interdigitalraum ausdehnt.

Proband B.H. (IV.10)

Auch bei diesem Patienten findet sich eine ausgeprägte Hypoplasie der Papillarleisten auf Fingerbeeren, Handflächen und Fußsohlen ("Perlschnurleisten") mit dysplastischen Bereichen.

Fingerbeeren:

Es sind 6 Ulnarschleifen und 4 Wirbelmuster zu sehen. Der TFRC ist mit 167 hoch.

Handfläche:

Es zeigt sich ein unruhiger Verlauf der Leisten. Außer der erwähnten Hypoplasie sieht man eine stark dissoziierte Sydney-Linie rechts und in Kombination mit einer Übergangsform der Vierfingerfurche links. Es finden sich beidseits Hypothenarmuster (A^u) und auf beiden Handflächen eine Verschiebung des d-Triradius nach radial.

Fußsohle:

Auffallend ist eine ausgeprägte Hypoplasie mit dysplastischen Bereichen und ein unruhiger Leistenverlauf. Angedeutete Sandalenfurchen findet man beidseits.

Zusammenfassung der Hautleistenanalyse der Probanden

Man findet eine ausgeprägte Hypoplasie mit und ohne "Perlschnurleisten" (dysplastische Bereiche) auf Fingerbeeren, Handflächen und Fußsohlen. Auffallend ist weiter die hohe Frequenz von Ulnarschleifen (L^u) auf den Fingerbeeren. Auf den Fußsohlen werden beidseitige Sandalenfurchen (mehr oder weniger stark ausgeprägt) gefunden, dazu Zygodaktylietriradien (z.z') bei 2 der 3 Probanden. Die Fingerfurchen sind normal. Die axialen Triradien t sind nicht verlagert, t" und t^u - Triradien wurden gefunden.

Auffallend bei allen Carriern ist die mehr oder weniger stark ausgeprägte Hypoplasie mit dysplastischen Bereichen auf Handfläche und Fußsohle. Es finden sich keine Auffälligkeiten auf den Figerbeeren. Meist findet man eine Übergangsform der Vierfingerfurche bzw. eine Übergangsform der Sydney-Linie oder die Kombination von beiden. Bei 3 der 4 Carrier sieht man einen zusätzlichen Ulnartriradius t^u.

Zu erwähnen bleibt noch, daß die Schwester (III,5) der oben erwähnten Mütter F.A. bzw. A.H., die phänotypisch wie karyotypisch normal ist, unauffällige Papillarleisten, aber bds. eine Sydney-Linie mit t"-Triradien aufweist.

III,3 und III,8 konnten wegen fehlender Kooperationsbereitschaft nicht untersucht werden.

HAUTLEISTENANALYSE +

Fingerbeerenmuster		Links					Rechts					TFR	Brachymeso-phalangie 5. Finger
		5	4	3	2	1	1	2	3	4	5		
Großvater	S.L.(II,2)	L^u	W^s	L^u	L^u	W^{tl}	W^{tl}	L^r	L^u	W^s	L^u	151	-
Mutter	A.H.(III,7)	L^u	L^u	L^u	W^{tl}	L^U	L^u	L^r	L^u	L^u	L^u	142	-
Tochter	B.H.(IV,9)	L^u	W^{cp}	W^s	W^s	W^{tl}	W^s	L^r	W^s	W^s	W^s	159	-
Mutter	F.A.(III,2)	L^u	L^u	L^u	W^s	W^s	L^u	L^r	L^u	L^u	L^u	142	-
Proband	S.A.(IV,3)	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	L^u	102	+/+
Proband	St.A.(IV,4)	L^u	L^u	L^u	W^{tl}	L^u	L^u	L^r	L^u	L^u	L^u	100	+/+
Proband	B.A.(IV,1o)	L^u	W^s	L^u	L^u	L^u	L^u	W^{cp}	W^{cp}	W^s	L^u	167	+/+

+ Nomenklatur nach Penrose (1968)

Tabelle 4

PALMARMUSTER

		Hauptlinien	axialer Triradius	Interdigital-muster	Transv. index	ab-RC	atd-Winkel x°	atd-Winkel %	Vier-Finger-furche	Sydney-linie	Hypo-/ Dysplasie
Großvater	S.L.(II,2)	R:10.7.6.5'.	-t^{u}.	-L^{u}.0.0.0.0.	28	35	42	13	+ IIb	-	+
		L:9/7.X.5''.1.	-t'.	-L^{u}.0.0.0.0.	29	36	52	17	+ IIb	-	+
Mutter	A.H.(III,7)	R:10.7.6.5'.	-t'.	-L^{u}./A^{c}0.0.0.0.	28	36	43	21	+ IIa	+	+
		L:9.7.5''.5'.	-t'.	-L^{u}./A^{c}0.0.0.0.	26	39	41	20	+ IIa	+	+
Tochter	B.H.(IV,9)	R:9.7.5'.4h.	-t'.t^{u}.	-L^{c}.0.0.0 .L^{r}.	25	49	47	17	+ IIb	-	+
		L:7.5''.5'.4h.	-t.t^{u}.	-W^{cp}.0.0.0.L^{r}.	21	52	45	13	+ IIb	-	+
Mutter	F.A.(III,2)	R:9.7.5''.5'.	-t.t^{u}.	-L^{r}.0.0.0.0.	26	36	42	13	-	+	+
		L:9.7.5''.4h.	-t.	-L^{r}.0.0.0.0.	25	43	39	11	-	+	+
Proband	S.A.(IV,3)	R:11.9.7.5'.	-t.t^{u}.t^{u}.	-W^{s}.0.0.L^{d}.0.	32	41	65(42)	50 (12)	-	-	
		L:11.9.7.5'.	-t.	-A^{u}.0.0.L^{d}.0.	32	38	43	13	-	-	
Proband	St.A.(IV,4)	R:11.X.7.5'.	-t.t^{u}.t^{u}.	-L^{u}.0.0.L^{d}.0.	31	50	57 (34)	43(11)	-	-	+
		L:9.x.5''.5'.	-t.	-A^{u}.0.0.A^{c}.0.	27	47	37	15	-	-	+
Proband	B.H.(IV,10)	R:9.7.5'.3.	-t.	-A^{u}.0.0.0.L^{d}.	24	34	41	11	-	+	+
		L:7.5".5'.3.	-t.	-A^{u}.0.0.0.L^{d}.	20	38	40	10	+ IIb	+	+

Tab. 5

PLANTARMUSTER				Sandalen-lücke	z	z'	Hypo-/Dysplasie
Großvater	S.L.(II,2)	R:	$L^t.0.0.0.L^t.$	-	-	-	-
		L:	$L^t.0.0.0.L^t.$	-	-	-	+
Mutter	A.H.(III,7)	R:	$L^d.0.0.0.L^t.$	-	-	-	+
		L:	$L^d.0.0.0.L^t.$	-	-	-	+
Tochter	B.H.(IV,§)	R:	$L^d.0.0.0.L^t.$	-	-	-	+
		L:	$L^t.0.0.0.L^t.$	-	-	-	+
Mutter	F.A.(III,2)	R:	$L^d.0.0.0.L^t.$	-	-	-	+
		L:	$L^d.0.0.0.L^t.$	-	-	-	+
Proband	S.A.(IV,3)	R:	$A^t/A^p.V.W^s.V.$	+	+	+	
		L:	$A^t/A^p.V.W^s.0.$	+	+	+	
Proband	St.A.(IV,4)	R:	$A^t.L^d.0.0.0.$	+	+	-	+
		L:	$A^t.L^d.V.0.0.$	+	+	-	+
Proband	B.A.(IV,10)	R:	$L^d.0.0.V.L^d.$	(+)	-	-	+
		L:	$W^{cp}.0.0.V.V.$	(+)	-	-	+

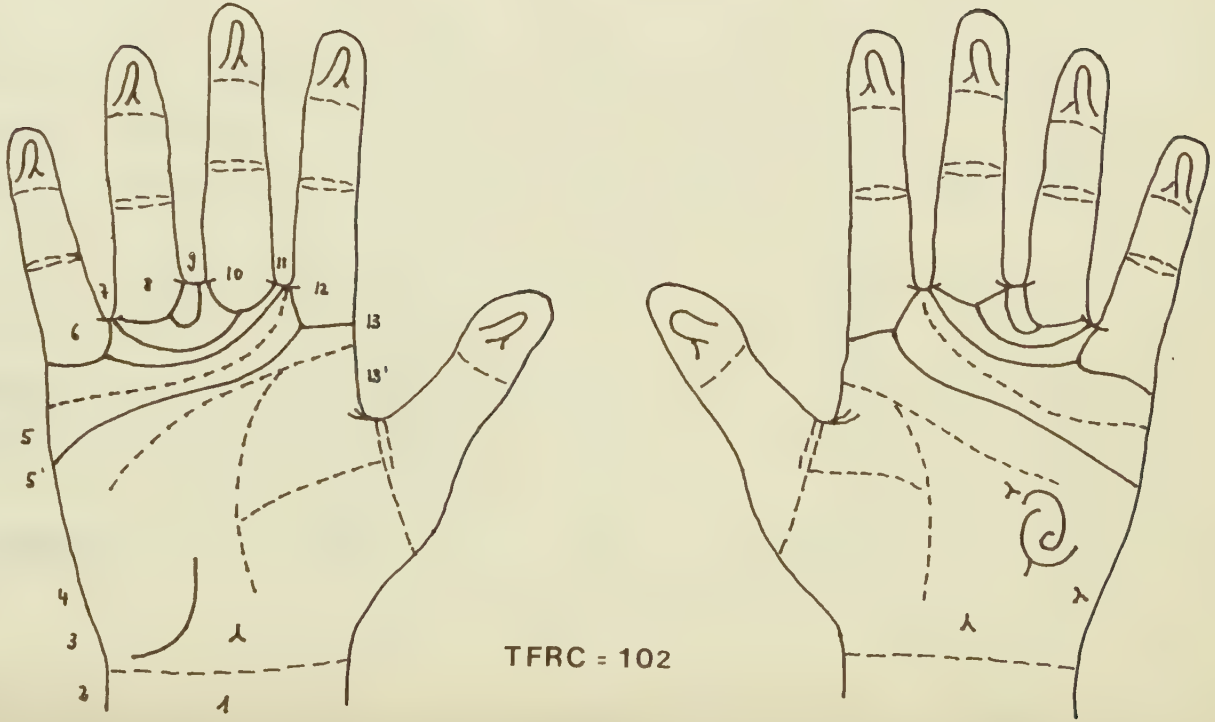
Tab. 6

ZEHENMUSTER		Links					Rechts				
		5	4	3	2	1	1	2	3	4	5
Großvater	S.L.(II,2)	L^f	L^f	L^f	L^f	L^f	L^f	L^f	L^f	L^f	L^f
Mutter	A.H.(III,7)	L^f	L^f	W^{tl}	L^f	L^f	L^f	L^f	L^f	L^f	L^f
Tochter	B.H.(IV,9)	L^f	L^f	W^{tl}	L^f	L^f	W^s	L^f	W^{tl}	L^f	L^f
Mutter	F.A.(III,2)	L^f	L^f	L^f	L^f	L^f	L^f	L^f	L^f	L^f	L^f
Proband	S.A.(IV,3)	A	L^f	W^{tl}	A	L^f	L^f	A	L^f	L^f	A
Proband	St.A.(IV,4)	A	L^f	L^f	A	A	L^f	L^f	L^f	L^f	A
Proband	B.A.(IV,10)	L^f	L^f	W^d	L^f	L^f	W^s	L^t	W^d	L^f	L^f

Abb. 7

Die Dermatoglyphen der 3 Probanden

Proband S.A.



TFRC = 102

Abb.21.1

Proband St.A.

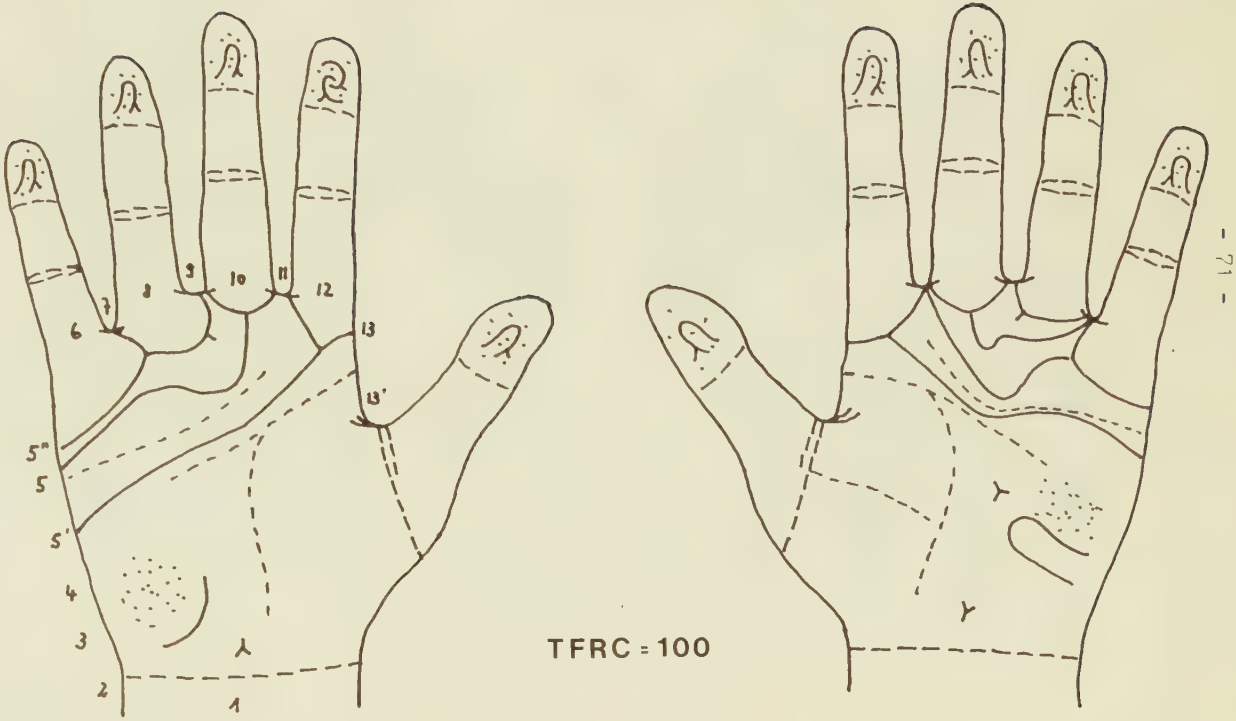
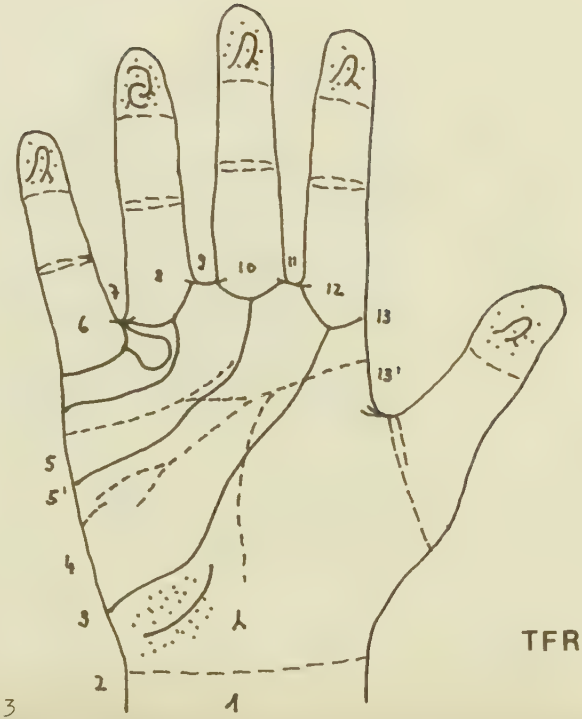
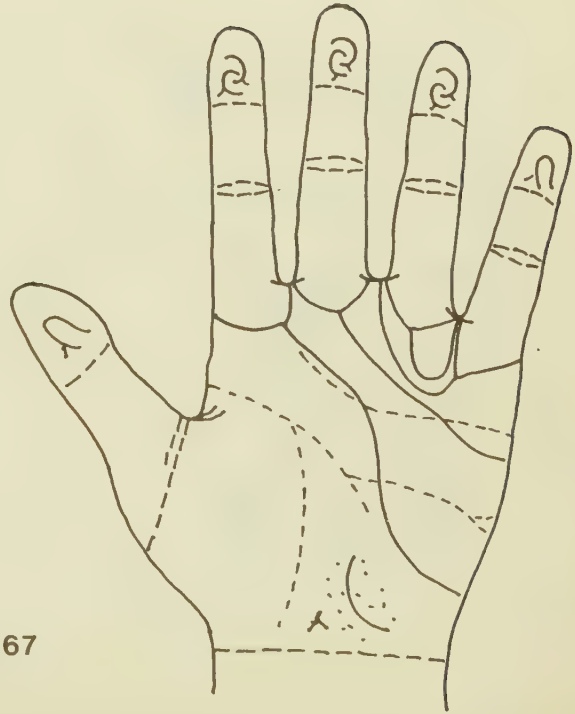


Abb. 21.2

Proband B.H.





TFRC = 167

21.3

5. D I S K U S S I O N

5.1. Cytogenetische Klassifizierung der Trisomie 5p Fälle

A) Klassifizierung nach der Länge des trisomen Segments

Sieben der 11 Autoren identifizierten die Bruchpunkte und wiesen für das trisome Segment eine unterschiedliche Länge nach (Tab. 8) :

a) am häufigsten wurde der Bruchpunkt in der G-dunklen Bande 5p14 angegeben (Trisomie für das Segment 5p14 → pter) (10,21,24,52)

b) 3 der Autoren bestimmten den Bruchpunkt in der hellen G-Bande 5p13 (Segmentlänge 5p13 → pter) (43,54, eigener Bericht)

c) bei 2 Probanden (30,36) lag eine große Unbalance vor. Aufgrund der veröffentlichten Karyogramme sind die Bruchpunkte in der Bande 5p12 anzunehmen, was eine fast komplette Trisomie des kurzen Arms von Chromosom 5 bedeutet (vgl. 5.3).
Bei 2 Probanden wurde die Segmentlange nicht bestimmt (6,35).

B) Klassifizierung nach der assoziierten partiellen Monosomie

Bei den postulierten assoziierten Monosomien handelte es sich um Segmente

a) der Kurzarmregion akrozentrischer Chromosomen (eigener Bericht)

ZUSAMMENFASSUNG DER CYTOGENETISCHEN BEFUNDE

Autor	Carrier	Patientenzahl	partielle Trisomie	partielle Monosomie	Segregationsweise	Bandentechnik
LEJEUNE et al. 1964,1972	t(5;13)(p14;q34)mat.	2	5p14 → pter	13qter	adjacent 1	R
LAURENT et al. 1966,1973	t(5;12)(p14;qter)mat.	1	5p14 → pter	12qter	adjacent 1	R
deCAPOA et al. 1967,1973	t(5;14)(p prox;q dist) pat.	2	5p part.50%	14q dist.ter	adjacent 1	K
NOEL et al. 1968	t(5p-;Gp+) mat.	1	5p part.30%	Gp dist.ter	adjacent 1	K
WARTER et al. 1973	inv.(5) pat.	2	5p14 → pter	5q → ter	-	R
OPITZ u.PATAU 1975	t(5;12)(p prox;q dist) mat.	1	5p fast total	12q → ter	adjacent 1	Q
SCHWANITZ 1975	inv.(5)(p13;q35)pat.	1	5p13 → pter	5q qter	-	G
MONTELONE et al. 1976	t(5p-;9q+) pat.	1	5p fast total	9q dist.	adjacent 1	G
DALLAPICCOLA et al. 1976	t(4;5)(q33;p14)	2	5p14 → pter	4q → ter	adjacent 1	G
ZABEL et al. 1978	t(3;5)(p27;p13) mat.	1	5p13 → pter	3p27 → pter	adjacent 1	G
eigener Bericht 1978	rec(5;15)(p13;p12)mat.	3	5p13 → pter	15p12 → pter	adjacent 1	G u.R

Tabelle 8

b) der terminalen Region nicht akrozentrischer (10,21,30,36,54) bzw. der terminalen Langarm-Region akrozentrischer Chromosomen (24).

Nach allgemeiner Ansicht ist die Unbalance der bei a) genannten Segmente ohne Auswirkung auf den Phänotyp (vgl. balancierte Robertsonsche Translokationen, bei denen 2 kurze Arme von akrocentrischen Chromosomen fehlen und der Phänotyp unauffällig ist).

Für Monosomien der unter b) beschriebenen Segmente ist die Frage der Phänotypwirksamkeit noch offen, da ihre Unbalance meist cytogenetisch nicht nachweisbar ist und hypothetisch angenommen wird.

5.2. Klinisches Bild

Im folgenden Abschnitt wird das klinische Bild bei partieller Trisomie 5p (17 Probanden, davon 11 weiblich und 6 männlich) zusammenfassend dargestellt und diskutiert werden (vgl. die Tab.10.1 -10.4).

Die Charakterisierung des klinischen Bildes bereitete erhebliche Schwierigkeiten. In den meisten Fällen fehlen charakteristische Dysmorphiezeichen, ausserdem ist das Alter der Probanden zum Zeitpunkt der Untersuchung sehr unterschiedlich (der jüngste Patient war 3 Monate, der älteste 24 Jahre) und schließlich ist die Anzahl der publizierten Fallbeschreibungen gering.

Der Phänotyp wird anhand der Daten über die Probanden und der von ihnen vorliegenden Fotos beschrieben.

Eine Zusammenstellung der Fotos aller bisher bekannten Probanden findet sich auf den S. 86 bis 88.

5.2.1. Schwangerschaft, Entbindung und Daten zur Neonatalperiode

Die Kinder wurden mit Ausnahme von 2 Probanden (vgl. Tab. 10.1) nach komplikationsloser Schwangerschaft termingerecht geboren. Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang bei Geburt lagen mit 2 Ausnahmen (vergl. Tab. 10.1) im Normbereich. In einem Teil der Fälle fiel postpartal eine Muskelhypotonie (6/17) auf. Die Neugeborenenperiode war im übrigen unauffällig. Dysmorphiezeichen standen nicht im Vordergrund.

5.2.2. Entwicklung und klinischer Verlauf

Soweit Daten zur körperlichen Entwicklung vorliegen, zeigt sich mit zunehmendem Alter ein stärker ausgeprägter Minderwuchs.

Die Pubertätsentwicklung (4 Mädchen, 3 Jungen) scheint bei beiden Geschlechtern normal zu sein. Alle weiblichen Probanden haben Menstruationen. Eine Einschränkung der Fertilität ist somit nicht obligat.

Die mentale Entwicklung ist fast ausnahmslos stark retardiert, wobei der Manifestationsgrad der Retardierung (soweit ein Test durchgeführt wurde) mit einem I.Q. von unter 30 angegeben wird. Nur in einem Fall wird ein I.Q. von 61 gefunden.

Die sprachliche Entwicklung ist in allen Fällen re-

tardiert. Die Patienten fangen spät an zu sprechen, und die weitere Entwicklung bleibt bei einzelnen Wörtern bzw. Mehrwortsätzen stehen.

Bei der Mehrzahl der Probanden wurden schon in der frühen Kindheit Krampfanfälle (Petit Mal, Grand Mal) beobachtet (8/17). Diese traten oft im Zusammenhang mit febrilen Temperaturen auf.

Die Lebenserwartung scheint nicht eingeschränkt zu sein. Die meisten Patienten erreichen das Erwachsenenalter. Von den 17 beschriebenen Probanden sind 2 frühkindlich an rezidivierenden Infekten (mit 11 Monaten bzw. 4 1/2 Jahren) verstorben.

5.2.3. Dysmorphiezeichen und Skelettanomalien

Alle bei den Patienten gefundenen Dysmorphiezeichen und Skelettanomalien sind in den Tab.10.1 -10.4 aufgeführt.

Bei den Probanden findet man oft einen langen, schmalen Kopf (dolichocephale Kopfform) (5/17) bei meist normalem Kopfumfang. Mit zunehmendem Alter nimmt das Gesicht eine rectanguläre Form an bei einer gleichzeitigen Betonung der unteren Gesichtshälfte. Weiterhin sieht man oft eine leicht mongoloide Lidspaltenachsenstellung (7/17), einen Strabismus (7/17), meist einen normalen Intercanthalabstand, selten einen Hypo- bzw. Hypertelorismus (jeweils 4/17), häufig einen breiten (7/17) bzw. schmalen (5/17) Nasenrücken und eine prominente Mandibula (11/17). Diese prominente Mandibula, die sich mit fortschreitendem Alter immer deutlicher herausbildet, ist das

häufigste und auffallendste Dysmorphiezeichen bei partieller Trisomie 5p. Sie verleiht der Facies durch das Vorspringen der Kieferwinkel ein charakteristisches plumpes Aussehen. Die besondere Formung der Mandibula kann somit als diagnostisches Leitkriterium bei Trisomie 5p gelten.

Der Ohransatz ist in aller Regel normal und Dysplasien der Ohrmuschel finden sich nur selten (3/17).

Oft werden kurze, breite Hände mit einer Brachymesophanlangie der 5. Finger (6/17), bei einigen Probanden eine ausgeprägte Brustkyphose bzw. Kyphoskoliose (4/17) beschrieben.

Obwohl von einigen Autoren nur wenige und inkonstante Dysmorphiezeichen berichtet werden, gibt es doch Übereinstimmungen in der Beschreibung der Phänotypmerkmale, die den Eindruck erwecken, daß es sich bei partieller Trisomie 5p um ein Syndrom handeln könnte.

Die offenbaren Widersprüchlichkeiten bei der Beschreibung der Dysmorphiezeichen, z.B. das Auffinden eines Hypo- und eines Hypertelorismus, lassen sich nicht durch eine Zuordnung zum Alter der Patienten noch zur Länge des trisomen Segmentes (vgl. 5.3) erklären. Sie sind wahrscheinlich der normalen Variabilität des Syndroms zuzurechnen. Inwieweit der Effekt der assoziierten Monosomien für die Variabilität und die unterschiedliche Ausprägung des Phänotyps verantwortlich ist, ist unklar.

5.2.4. Organmalformationen

Sie werden nur in Einzelfällen beobachtet und sind für das klinische Bild nicht charakteristisch. Bei einigen männlichen Probanden finden sich ektopische Hoden bzw. eine Hypoplasie des Penis, Colobomata der Iris und Microphtalmie. Es wurden keine Fehlbildungen des Herzens oder der Nieren gefunden.

5.2.5. Dermatoglyphen

Für die partielle Trisomie 5p ist die hohe Frequenz von Ulnarschleifen (≥ 8 L^u) auffallend (10/17). Auch bei anderen Chromosomenaberrationssyndromen wie beim Down-Syndrom werden eine hohe Frequenz von Ulnarschleifen beschrieben (41). Dysplasien der Hautleisten finden sich bei 3 Probanden. Der axiale Triradius ist in wenigen Fällen nach distal (t') verschoben. Die Handfurchen sind mit einer Ausnahme normal.

Die wichtigsten klinischen Befunde sind in Tab. 9 zusammengefaßt.

Schwangerschaft und Geburt normal	15/17
Geburtsgewicht und -länge normal	15/17
Muskelhypotonie nach Geburt	6/17
Krampfanfälle	8/17
Dolichocephalie	5/17
leicht mongoloide Lidspaltenachsenstellung	7/17
normaler Intercanthalabstand	9/17
Strabismus	7/17
prognathe Mandibula	11/17
breite kurze Hände (Brachymesophalangie)	6/17
hohe Frequenz von Ulnarschleifen auf den Fingerbeeren	10/17
körperliche und mentale Retardierung	16/17

Tab.9 - Zusammenfassung der wichtigsten klinischen Befunde

	LEJEUNE 1965	LEJEUNE 1965	LAURENT 1966	WARTER/STOLL 1973	WARTER/STOLL 1973	DALLAPICCOLA 1976	DALLAPICCOLA 1976	SCHWANITZ 1975	FALL 1 1978	FALL 2 1978	FALL 3 1978	ZABEL 1978	OPITZ 1975	MONTELONE 1976	De CAPOA 1967	De CAPOA 1967	NOEL 1968
Geschlecht M			x				x		x	x	x					x	
Geschlecht F	x	x		x	x	x		x				x	x	x	x		x
Carrier mat.	x	x	x			x	x		x	x	x	x	x				x
Carrier pat.				x	x			x						x	x	x	
SCHWANGERSCHAFTSVERLAUF/GEBURT Schwanger-schaft normal	x	x	x	x	x	x	x	x	1)	2)	x	x	x	x	x	x	x
Geburt zum Termin	x	x	3)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Gewicht bei Geburt normal	4)	x	x	x	x	5)	5)	x	x	x	x	x	6)	x	x	x	x
Länge bei Geburt normal				x	x			x			x	x	7)				
Kopfumfang b. Geburt normal									8)		x	x	9)				
Muskelhypotonie b. Geburt								x	x	x	x	x	x				
geboren	1947	1964	1964	1953	1955	1952	1961	1969	1953	1954	1970	1976	1966	1975	1946	1958	1960

1) Abortus imminens in der 8. Woche
2) Abortus imminens in der 10. Woche
3) 2 Wochen zu früh
4) Geburtsgewicht 2500 g
5) Geburtsgewicht 2700 g
6) Geburtsgewicht 4026 g
7) Körperlänge 57 cm
8) Kopf als "auffallend lang" beschrieben
9) Kopf als "sehr groß" beschrieben

Tab. 10.1. Zusammenstellung aller klinischen Befunde der 17 Probanden

- Die Tabellen wurden nach der Länge des trisomen Segments aufgestellt -

ENTWICKLUNG UND KLINISCHER VERLAUF				
Retardierung		Krampf-	gestorben im	
körperl.	mental	anfälle	Alter von	
x	x			LEJEUNE
			11 Mo.	LEJEUNE
	x	x		LAURENT
x	x			WARTER/STOLL
x	x			WARTER/STOLL
x	x			DALLAPICCOLA
x	x			SCHWANITZ
x	x	x		FALL 1
x	x	x		FALL 2
x	x	x		FALL 3
x		x		ZABEL
			4 4/12 J.	OPITZ
		x		MONTELONE
	x	x		De CAPOA
	x	x		De CAPOA
	x			NOEL

Tab. 10.2

		LEJEUNE	LEJEUNE	LAURENT	WARTER/STOLL	WARTER/STOLL	DALLAPICCOLA	DALLAPICCOLA	SCHWANITZ	FALL 1	FALL 2	FALL 3	ZABEL	OPITZ	MONTELONE		De CAPOA	De CAPOA	NOEL
Untersucht im Alter von		12 J.	8 Mo.	3 Mo.	20.J.	18 J.	21 J.	13 J.	7 J.	24 J.	23 J.	7 J.	12 Mo.	2 Mo.	2 Mo.		20 J.	8 J.	7 J.
DYSMORPHIEZEICHEN	Kopfform dolichocephal								x	x				x	x				x
	Kopfform scaphocephal			x									x						
	Kopfform normal										x	x							
	Lidspaltenachse horizontal				x	x				x		x							
	leicht mongoloid			x			x	x	x		x		x	x					
	leicht anti-mongoloid																		x
	Augenabstand normal											x		x					
	Hypertelorismus	x		x										x	x				
	Hypotelorismus				x					x	x								x
	Strabismus				x	x			x	x	x	x		x					
	Nasenrücken breit								x			x		x	x		x	x	
	Nasenrücken schmal	x					x	x		x	x								
	Mandibula prominent			x	x	x	x	x	x	x	x	x					x	x	
	Karies der Zähne						x	x		x	x	x							
	Ohransatz tief						x		x			x			x				
	Ohrmuschel leicht dysplastisch								x		x			x					

Tab. 10.3

		LEJEUNE	LEJEUNE	LAURENT	WARTER/STOLL	WARTER/STOLL	DALLAPICCOLA	DALLAPICCOLA	SCHWANITZ	FALL 1	FALL 2	FALL 3	ZABEL	OPITZ	MONTELONE	De CAPOA	De CAPOA	NOEL
ZEICHEN	Brachymeso-phalangie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Deformitäten der Füße							x	x	x	x	x						
	Deformitäten der Wirbel-säule(Kyphose)						x	x		10)	10)							
BILDUNGEN	Gehirn													11)				
	Augen							12)							13)			
	Genitale			14)				15)				16)						
GLYPHEN	Hautleisten dysplastisch								x		x	x						
	Frequenz von L^u hoch($8L^u$)	x	x	x			x			x	x			x	x	x	x	

10) Kypho-Skoliose
11) Verschluß des Foramens Magendi und der Foramina Luschkae (Dandy-Walker-Syndrom)
12) Mikrophtalmie
13) Colobomata der Iris, Mikrophtalmie
14) ektopische Hoden
15) ektopische Hoden und Hypoplasie des Penis
16) Kryptorchismus und Hypoplasie des Penis

Tab. 10.4

5.3. Karyotyp/Phänotyp-Korrelationen

Phänotypisch lassen sich die Probanden in 2 Gruppen einteilen:

a) Probanden mit körperlicher und mentaler Retardierung und weitgehend unauffälligem Phänotyp (6,10, 21,24,35,43,52 und eigener Bericht). Das Ascertainement erfolgte meist über Cri-du-chat-Geschwister.

b) Probanden mit körperlicher und mentaler Retardierund und multiplen Dysmorphiezeichen (30,36,54). Die Dysmorphie führte schon zur cytogenetischen Abklärung.

Die Mehrzahl der Probanden muß der Gruppe a zugerechnet werden. Bei ihnen konnte übereinstimmend eine Trisomie für das Segment 5p14→pter nachgewiesen werden.

Der Proband von SCHWANITZ (43) und die eigenen Patienten, deren trisomes Segment mit 5p13→pter bestimmt wurde, sind aufgrund des weitgehend unauffälligen Phänotyps ebenfalls der Gruppe a zuzuordnen.

Dagegen müssen die beiden Probanden von OPITZ und MONTELONE (30,36) (bei ihnen wurde eine Trisomie für das Segment 5p12→pter gefunden) wegen der Schwere des Krankheitsbildes in die Gruppe b eingeordnet werden.

Der Patient von ZABEL (54) (das trisome Segment wurde mit 5p13→pter bestimmt) nimmt phänotypisch eine Intermediärstellung zwischen den genannten Gruppen ein.

Die Analyse des klinischen Bildes bei den Probanden der Gruppen a und b zeigt, daß die schon bei der Grup-

pe a gefundenen und zum Teil diskret vorliegenden klinischen Symptome bei den Patienten der Gruppe b in übereinstimmender und verstärkter Form vorliegen. So findet man bei den 2 Probanden mit Trisomie für das Segment 5p12→pter (30,36) und dem Probanden mit Trisomie für das Segment 5p13→pter (54) : ein normales Gewicht und eine normale Länge bei Geburt, postpartal eine Muskelhypotonie, eine körperliche und psychomotorische Entwicklungsverzögerung, eine Dolichocephalie, einen Hypertelorismus, einen Strabismus, einen breiten Nasenrücken, Epicanthusfalten, tiefsitzende Ohren, eine leichte Dysplasie der Ohrmuscheln (nur bei 30,36) und Krampfanfälle schon im 1. Lebensjahr.

Das bei diesen Patienten gefundene klinische Bild zeigt, daß es auf dem kurzen Arm von Chromosom 5 keine 2 phänotyp-wirksame Segmente gibt, die verschiedene Syndrome hervorrufen, sondern daß eine Korrelation besteht zwischen der Länge des trisomen Segments und der Ausprägung der Dysmorphie.

Vor einer abschließenden Bewertung dieses Dysmorphiesyndroms sollten aber noch weitere Fallveröffentlichungen abgewartet werden.

ZUSAMMENSTELLUNG DER PHOTOGRAPHIEN VON PROBANDEN MIT PARTIELLER TRISOMIE 5p

(geordnet nach der 5p-Segmentlänge)

A) Trisomie für das Segment 5p14 → ter

Abb.19.1 Der Proband von LEJEUNE (24)

Abb.19.2 Der Proband von LAURENT (21)

Abb. 19.3 - 19.4 Die Probanden von DALLAPICCOLA (10)

Abb. 19.5 - 19.6 Die Probanden von WARTER (52)

Abb.19.7 Eigener Proband St.A.

Abb. 19.8 Eigener Proband S.A.

B) Trisomie für das Segment 5p13→pter

Abb.19.9 Eigener Proband P.H.

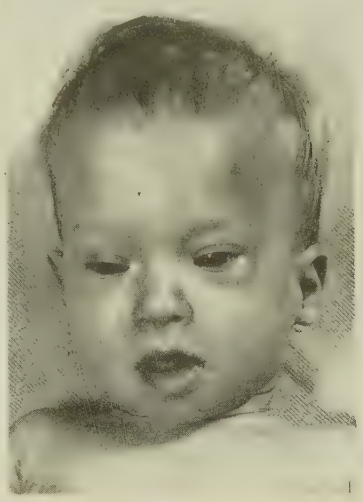


Abb.19.10 Die Probandin von ZABEL (54)

Abb.19.11 Die Probandin von SCHWANITZ (43)

C) Trisomie für das Segment 5p12→pter

Abb.19.12 Die Probandin von OPITZ (35)

Abb.19.13 Die Probandin von MONTELONE (30)

D) Probanden mit partieller Trisomie 5p, deren Bruchpunkte nicht bestimmt wurden

Abb.19.14 Die Probandin von NOEL (35)

Abb.19.15 - 19.16 Die Probanden von de CAPOA (6)

5.4. Partielle Trisomie 5p und Cri-du-chat-Syndrom

5.4.1. Typ und Contretyp

LEJEUNE (25) hat bei der Erstbeschreibung der partiellen Trisomie 5p vorgeschlagen, diese als "Contretyp" zum Cri-du-chat-Syndrom anzusehen. Bislang gibt es allerdings wenig Argumente, die diesen Vorschlag stützen können.

Während für das Cri-du-chat-Syndrom die runde Kopfform ("Mondgesicht", bei Neugeborenen), die microretrognathe Mandibula (nur bei jungen Patienten, später inkonstant), die antimongoloide Lidspaltenachsenstellung, der tiefe Ohransatz und der breite Nasenrücken als charakteristisch gelten (34), findet man bei partieller Trisomie 5p im Contretyp den langen, schmalen Kopf mit rectangulärer Gesichtsform, die große prominente Mandibula, eine leicht mongoloide Lidspaltenachsenstellung (in der Hälfte der Fälle) und eine niedrige Frequenz von Ulnarschleifen auf den Fingerbeeren. Der Intercanthalabstand ist dagegen wie beim Cri-du-chat-Syndrom verlängert (Hypertelorismus bei 4 Patienten).

OPITZ (36) und ZABEL (54) schlugen vor, die Contretyphypothese für die partielle Trisomie 5p aufzugeben.

Eine Gegenüberstellung der Symptome bei Probanden mit Cri-du-chat-Syndrom und mit partieller Trisomie 5p zeigt Tabelle 11.

	CRI-DU-CHAT-SYNDROM	PARTIELLE TRISOMIE 5p
Kopfform	dolichocephal (microcephal)	dolichocephal (normo-, macrocephal
Gesichtsform	rund ("Mondgesicht")	rechteckig
Lidachsenstellung	antimongoloid	leicht mongoloid
Augenabstand	Hypertelorismus	normal/Hypertelorismus
Mandibula	micro-retrognath	groß, prominent
Ohransatz	tief	normal
Ohrmuschel	dysplastisch	normal
Dermatoglyphen	Frequenz von L^u tief	Frequenz von L^u hoch

Tab. 11 Symptome bei Probanden mit Cri-du-chat-Syndrom und mit partieller Trisomie 5p

5.4.2. Entstehungsmechanismen der Segmentaberrationen auf dem kurzen Arm von Chromosom 5

Die partielle Trisomie 5p leitete sich in 9 der 11 Familien von einer elterlichen balancierten Translokation her. In den 2 anderen Familien waren es elterliche pericentrische Inversionen, die zur partiellen Trisomie 5p führten. Eine de novo Trisomie wurde nicht beschrieben.

In den 9 Translokationsfamilien verlief die meiotische Segregation entsprechend den vorliegenden cytogenetischen Befunden nach dem alternierenden bzw. Adjacent 1 - Typ (vgl. Abb. 23).

Im Gegensatz dazu soll sich die partielle Monosomie 5p nur in etwa 11% der Fälle von einer elterlichen balancierten Translokation hergeleitet haben (34). In aller Regel (in über 70%) liegt dem Teilverlust des kurzen Arms von Chromosom 5 eine de novo Deletion zugrunde.

Ähnliche Beobachtungen wurden für Segmentaberrationen der Kurzarmregion anderer Autosomen gemacht: so leiteten sich fast alle Fälle mit partieller Monosomie 9p, Monosomie 10p und Monosomie 12p von de novo Ereignissen, die Probanden mit partieller Trisomie 9p, 10p und 12p sich überwiegend von balancierten elterlichen Translokationen ab. Translokationsmonosomien wurden dabei nie beobachtet (15).

Eine genetische Erklärung für die unterschiedlichen Entstehungsmechanismen der partiellen Trisomie und der Monosomie gibt es nicht. Andererseits besteht die Möglichkeit, daß die unterschiedliche Häufigkeit von

Trisomie (balancierte elterliche Translokation) und Monosomie (de novo Ereignis) auf einem Artefakt der Identifizierung beruht. Während der Verlust eines Segments (Monosomie) auch bei normalem elterlichen Karyotyp eindeutig zu identifizieren ist, lassen sich Trisomien (bei normalem elterlichem Karyotyp) oft nur als überzähliges Chromosomensegment darstellen. Die Folge ist, daß sie oft unidentifiziert bleiben.

Während in den Stammbäumen vieler Familien nur ein Typ von Unbalance (z.B. eine partielle Trisomie) beobachtet wird, findet man in 6 der 9 Translokationsfamilien, in denen eine partielle Trisomie 5p identifiziert wurde, gleichzeitig Translokationsmonosomien. Eine Erklärung für diese Beobachtung wird darin gesehen, daß das klinische Erscheinungsbild bei partieller Monosomie im allgemeinen schwerer ist (Translokationsmonosomien sind oft nicht überlebensfähig) als bei partieller Trisomie (42). Auch im Falle der Segmentaberrationen der Kurzarmregion von Chromosom 5 bestätigt sich die von SCHINZEL (42) gemachte Beobachtung. Das Cri-du-chat-Syndrom ist zwar schwerer als das Trisomie 5p - Syndrom, aber die Patienten mit Monosomiesyndrom sind überlebensfähig und es besteht im allgemeinen keine erhebliche Einschränkung ihrer Lebenserwartung. Das gleichzeitige Auftreten von Translokationstrisomien und -monosomien stellt somit eine Besonderheit dar.

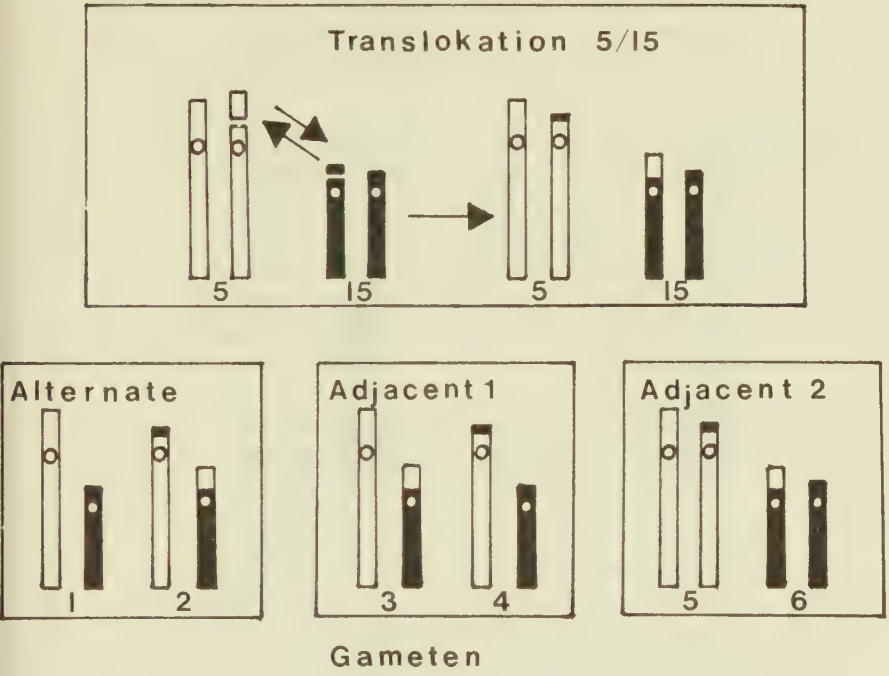


Abb. 23 Schema der balancierten Translokation 5/15 (Beispiel eigener Fallbericht) und die erwarteten Gameten

5.4.3. Syndromspezifische Segmente innerhalb der Kurzarmregion von Chromosom 5 (Abb. 24)

Für das Cri-du-chat-Syndrom wird die Länge des defizienten Segmentes des kurzen Arms von Chromosom 5 mit 32% bis 62% angegeben (34). Es soll keine Korrelation zwischen der Länge des defizienten Chromosomensegments und der Ausprägung des klinischen Erscheinungsbildes bestehen. NIEBUHR (34) konnte nachweisen, daß der Verlust des mittleren Abschnittes der Bande 5p15 das klinische Bild beim Cri-du-chat-Syndrom verursacht.

Es ist also lediglich ein kleines Segment, welches für das Vollbild des Syndroms verantwortlich ist.

Aufgrund der vorgelegten Ergebnisse gibt es einen Anhalt dafür, daß für die Schwere des klinischen Erscheinungsbildes bei partieller Trisomie 5p die Länge des trisomen Segments verantwortlich ist (vergl. 5.3). Auf der anderen Seite gibt es aber keinen Hinweis dafür, daß ein 2. Segment auf dem kurzen Arm von Chromosom 5 für ein anderes Syndrom verantwortlich ist. Das kleinste trisome Segment bei partieller Trisomie 5p ist 5p14→pter, das größte 5p12→pter. Es ist denkbar, daß die syndromspezifischen Segmente bei partieller Monosomie und Trisomie 5p dieselben sind.

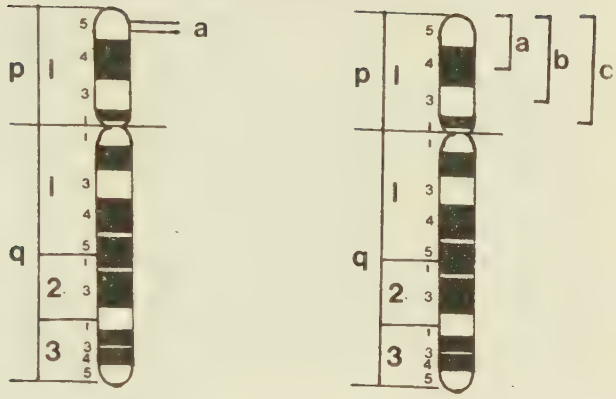


Abb. 24 a) das pathogene Segment bei partieller Monosomie 5p nach NIEBUHR (1978)

b) die gefundenen Segmente bei partieller Trisomie 5p

6. Z U S A M M E N F A S S U N G

In der vorliegenden Arbeit wird anhand von 3 Fallbeobachtungen über das Krankheitsbild bei partieller Trisomie 5p berichtet. Diese entstand in einer Familie durch mütterliche balancierte Translokation (2 Carrier) rec (5;15)(p13;p12). Mit Hilfe der G- und R-Bandentechnik konnte die unbalancierte Chromosomenkonstitution bei den Probanden als Trisomie des distalen Segments des kurzen Arms von Chromosom 5 (5p13 →pter) identifiziert werden.

Es wurde versucht, anhand der eigenen und der in der Literatur berichteten Probanden (insgesamt 17 Probanden, davon 11 weiblich und 6 männlich) das klinische Erscheinungsbild bei Trisomie 5p zu charakterisieren.

Obwohl bisher nur eine geringe Fallzahl bekannt ist, die Phänotyp-Stigmatisierung oft gering ist und eine Variabilität aufweist (Effekt der assoziierten partiellen Monosomien?), zeigt die Analyse der Fälle dennoch Übereinstimmungen, die ein Syndrom erkennen lassen. Es ist in folgender Weise zu charakterisieren : Schwangerschaft und Geburt verlaufen normal. Man findet eine normale intrauterine Entwicklung, postpartal eine Muskelhypotonie, eine dolichocephale Kopfform mit einem rectangulären Gesicht, eine leicht mongoloide Lidspaltenachsenstellung, einen Strabismus, bei älteren Patienten immer eine prominente Mandibula (sie gibt der Facies ein charakteristisches plumpes Aussehen), kurze, breite Hände (Brachymesophalangie) und eine hohe Frequenz von Ulnarschleifen auf den Fingerbeeren. Die körperliche Entwicklung ist

verzögert und die mentale stark retardiert. Häufig leiden die Probanden schon im 1. Lebensjahr an Krampfanfällen. Die Lebenserwartung scheint nicht herabgesetzt zu sein. Als diagnostische Leitkriterien dürfen die mentale Retardierung und (bei älteren Patienten) die prognathe Mandibula gelten.

Vor einer abschließenden Beurteilung des Trisomie 5p-Dysmorphiesyndroms sollten noch weitere Fallveröffentlichungen abgewartet werden.

Die in dieser Arbeit vorgelegten Ergebnisse geben einen Anhalt dafür, daß die Ausprägung des Syndroms mit zunehmender Länge des trisomen Segments stärker wird. Dagegen findet sich kein Hinweis für ein zweites syndromspezifisches Segment auf dem kurzen Arm von Chromosom 5.

Die von LEJEUNE aufgestellte Hypothese, daß sich die partielle Monosomie und Trisomie 5p wie Typ und Contretyp verhalten, ist durch das vorhandene Material nicht zu stützen.

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1 ABRISQUETA, J.A., PEREZ, A., ALLER, V., DEL MAZO,I., GODAY, C., MARTIN, L.A., de TORRES, M.L.: Cri-du-chat-Syndrom and Translocation t (5p-; 18 p+). J.Genet.hum. 3,173-182,1976

2 ARAKAKI, D.T., SPARKES, R.S.: Microtechnique for culturing leucocytes from whole blood. Cytogenetics 2,57-60, 1963.

3 BERGER, TOUATI G., DERRE J., DRITZ M.A., MARTINETTI J.: Cri-du-chat-Syndrome with maternal insertional translocation. Clin.Genet. 5,428-432, 1974.

4 BIJLSMA, J.B., FRANCE, H., de BLEEKER-WAGEMAKERS, E.M., WIJFFELS, J.C.: Duplication deficiency syndrome in familial translocation (2p-; 5p+). Hum.Genet. 12,173-182, 1976.

5 BREG, W.R., STEELE, M.W. MILLER O.J., WARBURTON, D., CAPOA, A., ALLERDICE, P.W.: The cri du chat syndrom in adolescents and adults: clinical findings in 13 older patients with partial deletion of the short arm of chromosome No. 5 (5p-).J.Pediat. 77,782-791,1970.

6 CAPOA, A. de, WARBURTON, D., BREG, W.R., MILLER D.A., MILLER, O.J.: Translocation heterozygosis: a cause of five cases of the cri du chat syndrome and two cases with a duplication of chromosome No. 5 in three families. Amer. J. Human. Genet. 19, 586-603, 1967.

7 CARPENTIER, S., DUTRILLAUX B., LAFOURCADE J., BERGER, R., RETHORE, M.O., LEJEUNE, J.: Ségrégation familiale d'une translocation t (5p-; 13q+). Analyse complémentaire à partir de specimes préservés dans l'azote liquide. Ann. Génét. 15, 57-60, 1972.

9 CASPERSSON, T., ZECH, L., JOHANNSON, C., MODEST, H.J.: Identification of human chromosomes by DNA-banding fluorescent agents. Chromosoma 30, 215-217 , 1970.

CHAGANTI, R.S.K., MORILLO-CUCCI, G., FRIIS, L., DEGNAN, M., GERMAN, J.: De novo appearence of a translocation t (5p;,21q) and its transmission in both balanced and unbalanced forms to the next generation. Ann.Genet. 19, 43-48, 1976.

10 DALLAPICCOLA, B., CALABRO, A., FORABOSCO, A., PRETO, G.: Trisomie 5 p.Acta med. Auxol. 8,63-73, 1976.

11 FEINGOLD, M. BOSSERT, W.H.: Normal values for selected physical parameters: an aid to syndrome delineation. Birth defects 10, 1-16, 1974.

12 FORD, C.E., CLEGG, H.M.: Reciprocal translocations. Brit. med.bull. 25, 100-114, 1969.

13 FRIEDRICH, U., NIELSEN, J.: Autosomale deletions, 46, XYdel (12) (p11) and 46, XY, del (5) (p13) with no effect on physical and mental development. Hum. Genet. 21, 127-132, 1974.

14 GOODMAN, R.M., GORLIN, R.J.· Atlas of the face in genetic disorders. The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1977.

15 GROUCHY, J.de, GABILAN, J.C.: Translocation 5/21-22 et syndrome Cri-du-chat. Ann. Genet. 8, 31-38, 1965.

16 GROUCHY, J.de, TURLEAU, C.: Atlas des maladies chromosomiques. Expansion scientifique francaise, Paris 1977.

17 HAMERTON, J.L.: Human cytogenetics. Vol. I and Vol. II, 354 - 362, Academic Press 1971, New York and London.

18 HASNUD, A.: Klinische Kephalometrie nach der Bergen-Technik. Bergen/Norwegen 1976.

19 KOULISCHER, L., PETIT, P., HAYEZ-DELATTE, F.: La maladie du cri du chat. Ségrégation familiale d'une translocation T (5p-;Dp+). Ann. Génét. 10, 150-152, 1967.

20 LAESTADIUS, N., AASE, J.M., SMITH, D.W.: Normal inner canthal and outer orbital dimensions. J. Pediatr. 3, 465-470, 1969.

21 LAURENT, C., ROBERT, J.M.: Etude génétique et clinique d'une famille de sept enfants dans laquelle trois sujets sont atteints de la maladie du cri du chat. Ann. Génét. 9, 113-122, 1966.

22 LAURENT, C., BIEMONT, M.Cl., ROBERT, J.M., DUTRILLAUX, B.: Identification de deux translocations familiales. Ann. Genet. 17, 279-281, 1974.

23 LEJEUNE, J., LAFOURCADE, J., BERGER, R., VIALETTE, J., BOESWILLWALD, M., SERINGE, P., TURPIN, R.: Trois cas de délétion partielle des bras courts d'un chromosome 5. C.R. Acad. Sci. (Paris), 257, 3098-3102, 1963.

24 LEJEUNE, J., LAFOURCADE, J. BERGER, R. TURPIN, R.: Ségrégation familiale d'une translocation 5/13 déterminant une monosomie et une trisomie partielles du bras court du chromosome 5: maladie du cri du chat et sa réciproque. CR Acad. Sci. (Paris) 258, 5767-5770, 1964.

25 LEJEUNE, J., LAFOURCADE, J. BERGER, R., RETHORE, M.O.: Maladie du cri du chat et sa réciproque. Ann. Génét. 8, 11-15, 1965.

26 MANN, J., RAFFERTY, J.H.: Cri du chat syndrome combined with partial C-Group trisomy, J.Med.Genet. 9, 289-292, 1972.

27 MARTIN-SALLER: Lehrbuch der Anthropologie I, S. 273-377, 1957, G. Fischer Verlag/Stuttgart

28 MILLER, D.A., ALLERDICE, P.W. MILLER, O.J., BREG, W.R.: Quinacrine fluorescence patterns of human D-Group chromosomes. Nature 232, 24-27, 1971.

29 MENNICKEN, U., PFEIFFER, R.A., PUYN, U., WORBES, H., WAGENER, A.: Klinische und cytogenetische Befunde von 7 Patienten mit Cri-du-chat-Syndrom.Z.Kinderheilk. 104, 230-256, 1968.

30 MONTELONE, P. MONTELONE, J., SEKHON, G., HAMILTON, W., VOLK, S., GRZEGOCKI, J., TIETJENS, M.: Partial Trisomy 5 with a carrier parent t (5p-;9p+). Clinical Genetics 9, 437-44, 1976.

31 MURKEN, J-H., CLEVE,H.: Humangenetik, Enke Verlag, Stuttgart, 1979.

32 NAGAKOME, Y., IINUMA, K., TANIGUCHI, K.: Points of exchange in a human no. 5 ring chromosome. Cytogenet. Cell. Genet. 12, 35-39, 1973.

33 NELLHAUS, G.: Head circumference from birth to eighteen years. Pediatrics 41, 106-114, 1968.

34 NIEBUHR, E.: The cri du chat syndrome: Epidemiologie, cytogenetic, and clinical features. Hum. Genet. 44, 227-275, 1978

35 NOEL, B., QUACK, B., THIRIET, M.: Ségrégation d'une translocation bàlancée t (5p-;Gp). Ann. Genet. 11, 247-252, 1968

36 OPITZ, J., PATAU, K.: Partial trisomy 5p syndrome. Birth defects (original article series), 191-200, 1976.

37 PARIS CONFERENCE (1971): Standar dization in human cytogenetics. Birth defects (original articles), Vol. VIII, 7, 1972. The National Foundation, New York 1973.

38 PHILIP, J., BRANDT, N.J., FRIIS-HANSEN, B., MIKKELSEN, M., TYGSTRUP, I.: A deleted B chromosome in a mosaic mother and her cri du chat progeny. J. Med. Genet. 7, 33-36, 1970.

39 POLANI, P.E.: Autosomal imbalance and its syndromes, excluding Down's. Brit. Med. Bull. 25, 81-93, 1969.

40 PRADER, A., BUDLIGER, H.: Körpermaße, Wachtumsgeschwindigkeit und Knochenalter gesunder Kinder in den ersten 12 Jahren. Helvetica Pediatrica acta, suppl. 37, Stuttgart 1977.

41 SCHAUMANN, B., ALTER, M.: Dermatoglyphics in medical disorder. Springer-Verlag, New York 1976.

42 SCHINZEL, A.: Autosomal chromosome aberrations. Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilk. 38, 37ff., Springer-Verlag, Berlin 1976.

43 SCHWANITZ, : Persönliche Mitteilung, 1978.

44 SCHWARZACHER, H.G., WOLF, U.: Methoden in der medizinischen Cytogenetik, 36ff., Springer-Verlag, Berlin 1970.

45 SCHWINGSHACKL, A. GANNER, E.: Partielle B-Trisomie bei Cri-du-chat-Syndrom. Pädiat. Pädol. 8, 362-371, 1973.

46 SING, D.N., OSBORNE, R.A.: Transmission of the cri du chat syndrome from a maternal balanced translocation carrier t (5p-;11q+). Humangenetik 20, 361-365, 1973.

47 SPRANGER, J., OCHSENFARTH, A., KOCK, H.P., MENCKE, J.: Anthropometrische Normdaten im Kindesalter. Z.Kinderheilk. 103, 1-12, 1968.

48 STENGEL-RUTKOWSKI, S., WALTER, J.U., WIRTZ, A., FRANCKENBERGER, R., ALBERT, A., MURKEN, J.-D.: Die Chromosomenbanden. Münchn. Med. Wochenschrift 19, 595-608, 1976.

49 STOLL, C., RETHORE, M.O., LAURENT, C., LEJEUNE, J.: Le contretype de la maladie du cri du chat: la trisomie 5p. Arch.Franc.Ped. 32, 551-561, 1975.

50 SUMNER, A.T., EVANS, H.J., BUCKLAND, R.A.,: New technique for distinguishing between human chromosomes. Nature, New Biology 132, 31-32, 1971.

51 TANNER,, J.M., WHITEHOUSE, R.H., TAKAISKI, M.: Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity. British children, 1965, Part I and II. Arch. Dis. Childh. 41, 454 ff.and 613 ff., 1966.

52 WARTER, S., RUCH, J.V., LEHMANN, M.: Karyotype with chromosomal abnormality with various inherited defects in the offspring (recombination aneusomy). Humangenetik 20, 355-359, 1973.

53 WHITE, B.J., WATER, L.C. van de, TIJO, J.H.: A family with balanced translocation t (5p-;Gp+). J.Med.Genet. 8, 188-194, 1971.

54 ZABEL, B., BAUMANN, W., GEHLER, J., CONRAD, G.: Partial trisomy for short and long arm of Chromosome No. 5, Journal of Medical Genetics, 15 143-147, 1978.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden in der Zeit vom Oktober 1976 bis November 1977 im Cytogenetischen Labor der Kinderpoliklinik der Universität München durchgeführt.

Herrn Professor Dr. J.-D. Murken und Frau Dr. S. Stengel-Rutkowski danke ich sehr für die Überlassung des Themas und die Förderung der Arbeit.
Frau Heilmann, Frau Krauss, Frau Dr. Haas, Frau Krolikowski und Herrn Endres, die mich mit den cytogenetischen Arbeitsmethoden vertraut gemacht haben, gilt mein Dank in besonderer Weise.
Ebenso möchte ich Herrn Dr. A. Rodewald danken, der mich in die Analyse der Hautleisten und deren Interpretation einführte.

Nicht zuletzt will ich den Müttern F.A. und A.H. der Probanden und deren Familien, ohne die die vorliegende Arbeit nicht zustandegekommen wäre, vielmals danken.

Für die Durchführung von medizinischen Untersuchungen und deren Beurteilung danke ich

- Herrn Dr.Faerber (Röntgenabteilung der Kinderklinik Schwabing) für die Erstellung und Beurteilung von Röntgenaufnahmen eines Probanden
- Herrn Prof.Dr.Frey und Herrn Dr.Ingrisch (Röntgenabteilung der Poliklinik München) für die Erstellung von Röntgenbefunden der Probanden)
- Herrn Prof.Dr.Lahoda und Herrn Dr.Riehl (Neurologische Abteilung der Universität München Großhadern) für die Erhebung eines neurologischen Status von einem Patienten
- Herrn Dr.Seifert (Zahnklinik der Universität München) für Kieferröntgenaufnahmen der Patienten und deren Auswertung

Für die Überlassung von Krankenberichten möchte ich danken

- Herrn Dr.Heinhold (Heckscher Klinik für Kinder und Jugendliche München)
- Herrn Prof.Dr.Hellbrügge (Kinderzentrum München)
- Herrn Dr.Raaf (Bezirkskrankenhaus Gabersee)
- Herrn Dr.Schuster (Kinderkrankenhaus an der Lachnerstraße)
- dem Behindertenzentrum in Ursberg
- dem Kinder- und Entbindungsheim Steinhöring und
- dem Haunerschen Kinderspital in München

LEBENSLAUF

Ulrich B l u m

geb. am 25. August 1952

Geburtsort: Spaichingen (Krs. Tuttlingen)

Eltern: Erich Blum
Maria Blum geb. Mack

1960 - 1964	Besuch der Grundschule in Ehingen
1964 - 1972	Besuch des Humanistischen Gymnasiums in Ehingen
1972	Abitur
1972 - 1977	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
1977/1979	Auslandsstudium in Paris (Universität Paris V)
1979/1980	Praktisches Jahr in München
April 1980	3. Teil des Staatsexamens und Approbation